Aus dem pharmakologischen Institut der Universität zu Berlin.
Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. **A. Heffter.**

Über die Ausscheidung des Chinins beim Hunde und über eine neue Methode der quantitativen Chininbestimmung.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

Dr. phil. Julius Katz

prakt. Arzt und approb. Apotheker

aus Hötensleben.

ACAD. LUGD BAT. BIBL.

Tag der Promotion: 16. September 1911.

Verlagsbuchhandlung von Julius Springer in Berlin.
1911.

Gedruckt mit Genehmigung der
medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Referent: Prof. Dr. Heffter.

Sonderabdruck aus der Biochemischen Zeitschrift
Band 36, Heft 2/3.

Die Alkaloide als körperfremde Substanzen werden nach ihrer Einverleibung in den menschlichen und tierischen Organismus von ihm auf verschiedene Weise ausgeschieden bzw. unschädlich gemacht. Diejenigen, die an sich leicht zersetzlich sind, wie z. B. das Cocain, werden, in kleineren Mengen einverleibt, schon an der Aufnahmestelle größtenteils zerstört, so daß sie weder in den Ausscheidungen des Körpers, noch auch, schon nach kurzer Zeit, im Körper selbst mehr zu finden sind. Das andere Extrem sind die schwer zersetzlichen Alkaloide, wie z. B. das Strychnin. Sie werden in der Leber fixiert, so daß sie nicht mit ihrer gesamten Menge sogleich wirken können, und werden später nach und nach unverändert durch die Nieren wie auch den Speichel, den Schweiß, die Galle und die Milch ausgeschieden. Andere wiederum, wie z. B. das Coffein, werden zu noch sehr nahe verwandten Stoffen (hier Paraxanthin) abgebaut. Noch andere werden in Substanz in den Magendarmkanal abgeschieden, und zwar dies auch nach subcutaner Injektion. Morphin erscheint weiter mit Glucoronsäure gepaart im Harn. Noch andere Ausscheidungspunkte sind die Lungen, und zwar natürlich nur für flüchtige Alkaloide, wie das Nicotin. Die gewöhnlichste Form der Ausscheidung aber für die Alkaloide bzw. für den Teil der einverleibten Alkaloidmengen, die der Körper nicht zu zersetzen vermag, ist die Ausscheidung im Harn durch die Nieren.

Zu diesen letzteren Alkaloiden gehört auch das Chinin, dessen Ausscheidung mit dem Harn schon von den verschiedensten Forschern gefunden bzw. bestätigt worden ist. Eine Zusammenstellung der Veröffentlichungen, die sich bis zum Jahre 1906 mit dieser Frage beschäftigt haben, gab Richard

Schmitz[1]) in seiner Dissertation „Über Ausscheidung und Bestimmung des Chinins in Harn und Faeces".

Aus den Literaturangaben dieser Dissertation sei erwähnt, daß sich vom Jahre 1835 bis 1906 die verschiedensten Forscher, wie Landerer[2]), Valée[3]), Kerner[4]), Personne[5]) und Kleine[6]) mit dieser Frage beschäftigt haben und alle mit größerer oder geringerer Wahrscheinlichkeit die Ausscheidung des Chinins durch den Harn behauptet haben, ohne daß sie aber einen exakten Beweis hierfür geliefert hätten.

Es ist daher Schmitz' Verdienst, diesen Nachweis zum ersten Male einwandfrei erbracht zu haben, indem er von dem isolierten Chinin das Sulfat und Chloroplatinat darstellte und analysierte und nach der völligen Reinigung auch den Schmelzpunkt des freien Chinins bestimmte.

Nach ihm haben noch Grosser[7]) im Jahre 1908 und Nishi[8]) im Jahre 1909 dieselbe Frage behandelt und in demselben Sinne beantwortet. Nishi identifizierte bei seinen Versuchen das wiedergewonnene Chinin durch Umwandlung in das Citrat und wieder in das Chloroplatinat, sowie durch die Stickstoffbestimmung.

Während nun alle diese genannten Forscher ihre Versuche über die Ausscheidung des Chinins am Menschen ausgeführt haben und dabei übereinstimmend zu dem Resultat gelangten, daß der größte Teil des Chinins im menschlichen Organismus zerstört wird, ein anderer, aber immer noch beträchtlicher Teil dagegen unverändert im Harn wiedererscheint, glaubt Merkel[9]) bei seinen Versuchen an Hunden gefunden zu haben, daß der Hund überhaupt kein unverändertes Chinin im Harn ausscheidet.

---

[1]) Richard Schmitz, Über Ausscheidung und Bestimmung des Chinins in Harn und Faeces. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 56, 301 bis 313, 1907.

[2]) Landerer, Buchners Repert., 2. Reihe, 5, 231.

[3]) Valée, Buchners Repert., 2. Reihe, 5, 381.

[4]) Kerner, Arch. f. d. ges. Physiol. 1869, 200. u. 1870, 93.

[5]) Personne, Journ. de Chim. et Pharm. 28, 354, 1878.

[6]) Kleine, Zeitschr. f. Hygiene 38, 458, 1901.

[7]) Grosser, Biochem. Zeitschr. 8, 98 bis 117, 1908.

[8]) Nishi, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 60, 312 bis 323, 1909.

[9]) Merkel, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 47, 165, 1902.

Allerdings erhielt er aus dem Harn von mit Chinin gefütterten Hunden eine bitter schmeckende Base, dieselbe gab aber die Thalleiochinreaktion nicht und für ihr Platindoppelsalz stellte Merkel die Formel $C_{23}H_{22}N_2O_2H_2PtCl_6$ auf.

Da nun nicht recht einzusehen ist, warum sich das Chinin im Stoffwechsel des Hundes anders verhalten soll als beim Menschen, und da man nach der obigen von Merkel aufgestellten Formel nicht an einen Abbau, sondern sogar an einen weiteren Aufbau bzw. eine Kuppelung des Chininmoleküls unter Neubildung von Doppelbindungen denken müßte, so unternahm ich es auf Veranlassung des Herrn Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Hefter, diese Frage experimentell zu erklären.

Chemische Untersuchungsmethoden.

Ehe ich der Frage näher treten konnte, ob überhaupt und in welchen Mengenverhältnissen der Hund Chinin durch den Harn auszuscheiden vermag, das ihm auf irgendeinem Wege beigebracht war, mußte ich die entsprechenden Methoden, Chinin im Harn und speziell im Hundeharn wieder aufzufinden und quantitativ abzuscheiden, auf ihre Brauchbarkeit prüfen.

Die Methoden, die von den oben angeführten Autoren zum Nachweis des Chinins im Harn benutzt wurden, sind teilweise recht kompliziert. So z. B. fällte Kerner[1]) das Chinin aus dem mit Salpetersäure angesäuerten Harn mit Phosphorwolframsäure, zersetzte den Niederschlag mit Barytwasser, extrahierte mit kochendem Alkohol, behandelte das Filtrat mit Kohlensäure, dampfte das barytfreie Filtrat zur Trockne, löste den Rückstand in verdünnter Essigsäure und fällte die freie Base mit Natronlauge aus.

Personne[2]) fällte das Chinin als Tannat, zersetzte dieses mit Kalkhydrat, löste die freie Base in Chloroform und reinigte die nach dem Abdunsten des Chloroforms hinterbleibende Base durch Überführen in ihre Salze.

Kleine[3]) fällte das Alkaloid aus dem mit Schwefelsäure angesäuerten Harn mit Pikrinsäure aus, zersetzte das Pikrat mit Kalilauge und löste die freie Base in Chloroform.

---

[1]) Kerner, Arch. f. d. ges. Physiol. 1869, 200 u. 1870, 93.

[2]) Personne, Journ. de Chim. et Pharm. 28, 354, 1878.

[3]) Kleine, Zeitschr. f. Hygiene 38, 458, 1901.

Merkel[1]) dampfte den Harn zur Trockne, extrahierte den Rückstand mit Alkohol, dampfte wiederum ein, nahm den Rückstand mit alkalischem Wasser auf und schüttelte das freie Alkaloid mit Äther aus.

Schmitz[2]) benutzte wiederum das Kleinesche Verfahren der Ausfällung des Chinins mit Pikrinsäure, Zersetzung mittels Kalilauge und Ausschütteln mit Chloroform. Da er aber bei Nachprüfung der Methode fand, daß aus mit Chinin versetztem Harn stets mehr Chinin wiedergefunden wurde als zugesetzt war, so schloß er daraus, daß der als Chinin zur Wägung gebrachte Körper kein reines Chinin sein könnte. Er versuchte daher in diesem mit Harnbestandteilen verunreinigten Produkt, das Chinin mit Hilfe der Gordinschen Alkaloidbestimmungsmethode[3]) titrimetrisch zu bestimmen.

Die von Schmitz ausgeführten Kontrollanalysen mit reinem Chinin im Harn gelöst zeigen tatsächlich recht gute Übereinstimmung mit den berechneten Werten und ergeben scheinbar nur eine Fehlergrenze von 1,4 bzw. 2,5 %. Ich halte aber dennoch diese Methode nicht für einwandfrei, namentlich wenn es sich um die Bestimmung sehr kleiner Alkaloidmengen handelt. Ich habe bereits früher einmal[4]) auf die Fehlerquellen hingewiesen, die dieser Methode anhaften und die neben anderen Punkten namentlich in der Adsorption von Säure durch das Filtrierpapier und auch durch die voluminösen Alkaloidniederschläge beruhen. Ich habe daher bei meinen vielen Alkaloidbestimmungen, die ich in früheren Jahren ausgeführt habe, die Gordinsche Methode nur dann angewandt, wenn durch die Eigenart des Alkaloids, wie sie z. B. beim Sanguinarin durch die starke tiefe Eigenfarbe des Alkaloids bedingt ist, jede andere Titrationsmethode nicht ausführbar war.

Von den beiden letzten Arbeiten über die Bestimmung des Chinins im Harn greift Grosser[5]) wieder auf die Fällung des

[1]) Merkel, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 47, 165, 1902.

[2]) Richard Schmitz, Über Ausscheidung und Bestimmung des Chinins in Harn und Faeces. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 56, 301 bis 313, 1907.

[3]) Gordin, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 3, 2871, 1899 u. Gordin and Preskott, Americ. Journ. of Pharm. 1898, 6.

[4]) J. Katz, Pharm. Centralhalle, 1901, Nr. 19/20, S 285.

[5]) Grosser, Biochem. Zeitschr. 8, 98 bis 117, 1908.

Alkaloids mit Phosphorwolframsäure zurück. Den Phosphorwolframsäureniederschlag verreibt er mit Barythydrat und Tierkohle, trocknet den Brei vorsichtig auf dem Wasserbade und extrahiert das trockene Pulver mit Chloroform.

Gelegentlich meiner Versuche über die Bestimmung des Coffeins und Theobromins[1]) habe ich schon darauf hingewiesen, daß es nicht möglich ist, aus einem trockenen Pulver, das durch Eintrocknen einer Coffeinlösung mit irgendeinem indifferenten voluminösen Pulver, wie z. B. Kieselgur, hergestellt war, das Coffein mit Chloroform quantitativ herauszulösen, man mag so lange extrahieren als man will. Nun ist einerseits Coffein bedeutend leichter löslich in Chloroform als Chinin, andererseits ist es bekannt und in der letzten Zeit nochmals exakt nachgewiesen durch Rosenthaler[2]), daß Tierkohle alle möglichen Stoffe, namentlich aber auch Alkaloide so fest adsorbiert, daß man Alkaloide, die auf Tierkohle aufgetrocknet sind, durch Extraktion überhaupt nicht vollständig wiedergewinnen kann. Es muß daher der Versuch von vornherein als aussichtslos betrachtet werden, nach der Grosserschen Methode das Chinin im Harn zu bestimmen, und es muß dahingestellt bleiben, ob vielleicht die guten Resultate der Grosserschen Kontrollanalyse durch Kompensation aus Verunreinigungen mit niedergerissener Harnbestandteile zu erklären sind.

Einen ganz neuen Weg hat Nishi[3]) bei seinen Versuchen eingeschlagen. Die Vorschrift für sein Verfahren der Chininbestimmung im Harn lautet folgendermaßen: Der Harn wird sehr stark alkalisch gemacht und im Extraktionsapparat ca. 25 bis 30 Stunden lang mit Äther bei ca. 80° extrahiert. Das Ätherextrakt wird verdampft, der Rückstand in wasserfreiem Äther aufgenommen, filtriert und das Filtrat mit einer Lösung von wasserfreier Citronensäure in wasserfreiem Äther versetzt, bis alles Chinin als saures Chinincitrat gefällt ist. Der Niederschlag wird filtriert, vom Äther durch gelindes Trocknen befreit und gewogen. Versuche mit reinem, in Äther gelöstem

---

[1]) J. Katz, Ber. d. Deutsch. pharm. Ges. 1902, 256.

[2]) Rosenthaler, Arch. d. Pharm. 244, 517 bis 535, 1906.

[3]) Nishi, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 60, 312 bis 323, 1909.

Chinin und wasserfreier in Äther gelöster Citronensäure ergaben Nishi für das gefällte Chinincitrat die Formel

$$C_{20}H_{24}N_2O_2 . C_6H_8O_7.$$

Die Genauigkeit der Methode ist nach Nishis Angaben sehr groß, da ihm Kontrollversuche mit in Harn gelöstem Chinin etwa 99 bis 101% des angewandten Chinins lieferten. Das sehr starke Alkalisieren des mit Äther auszuschüttelnden bzw. im Extraktionsapparat auszuziehenden Harns ist nach Nishi deshalb notwendig, weil aus saurem, neutralem und schwach alkalischem Harn eine gelblichbraune Substanz in den Äther übergehen und auch sehr leicht Emulsionsbildung eintreten soll, was aber beides bei starkem Alkalisieren vermieden wird.

Zu dieser Arbeit von Nishi habe ich zu bemerken, daß es mir unklar ist, wie man eine Ätherextraktion einer Flüssigkeit bei 80° vornehmen kann, da ja der Äther bereits bei 36,5° siedet. Was nun im übrigen das Arbeiten mit Lösungen von Chinin und Citronensäure in wasserfreiem Äther anlangt, so dürfte dies besonders bei quantitativen Analysen als sehr unzweckmäßig und zum mindesten sehr unbequem bezeichnet werden. Außerdem ist das Lösen von reinem Chinin in wasserfreiem Äther gerade nicht sehr leicht zu bewerkstelligen, so daß ich bei einer vorzunehmenden größeren Reihe derartiger Bestimmungen lieber davon absehen möchte. Die Ausschüttelung menschlichen Chininharns mit Äther bei sehr stark alkalischer Reaktion mag ja ohne Emulsionsbildung möglich sein. Bei Hundeharn ist sie aus später zu erörternden Gründen jedoch nicht ausführbar.

Wie aus allen diesen Auseinandersetzungen und Besprechungen der bislang veröffentlichten einschlägigen Arbeiten hervorgeht, können also alle bisher bekannten Methoden nicht befriedigen. Ich ging daher an die Ausarbeitung einer neuen Methode für die Bestimmung des Chinins in Harn, Kot und anderen Gemischen und stellte mir für dieses Ziel folgende leitende Gesichtspunkte auf:

1. Die Methode muß gestatten, das Chinin möglichst quantitativ zu bestimmen. Die erhaltenen Werte dürfen also nur wenig von 100% des vorhandenen Chinins abweichen.

2. Die Methode muß unter allen Umständen zum Ziele führen und darf nicht durch unvorhergesehene Zwischenfälle, wie

z. B. Emulsionsbildung bei einer Ausschüttelung, Unfiltrierbarkeit eines gallertig werdenden Niederschlags oder dergl., gestört werden können. Denn da es sich bei meinen vorzunehmenden Versuchen um längere Reihen handelte, so durften in diesen Versuchsreihen keine Lücken vorkommen.

3. Die Methode muß in möglichst kurzer Zeit mit möglichst wenig Apparatur und leicht, d. h. mit Umgehung und Beseitigung technischer Schwierigkeiten ausführbar sein.

4. Die Methode muß die Verarbeitung der ganzen Tagesmenge des Harns, also etwa 400 bis 500 ccm, gestatten.

5. Die Methode muß die quantitative Bestimmung auf titrimetrischem Wege gestatten, da bei den zu erwartenden geringen Chininmengen (Zentigramme oder gar nur Milligramme) die Wägung zu große Fehlerquellen bedingen würde und bei Reihenanalysen überhaupt die Titration der Wägung bei weitem vorzuziehen ist.

6. Die Methode muß entweder das Chinin direkt in einer Form liefern, die eine Identifizierung auch nach der quantitativen Bestimmung noch gestattet, oder zum mindesten muß das Chinin aus den endlichen Titrierflüssigkeiten leicht in reinem Zustande abscheidbar sein.

Demnach mußte die Bestimmung des Chinins in drei Abschnitten geschehen:

1. Abscheidung des Chinins in rohem Zustande aus den Ausgangssubstanzen;

2. Reinigung des Rohchinins;

3. Titration des reinen resp. gereinigten Chinins.

Für den ersten Abschnitt, Isolierung des Chinins aus organischen Flüssigkeiten wie Harn, standen mir zwei Wege offen: entweder die Fällung mit einem Alkaloidfällungsmittel, wie sie von Kleine, Schmitz und Grosser angewandt war, oder aber die Ausschüttelung bzw. Extraktion mit organischen, in Wasser nicht löslichen Lösungsmitteln.

Den ersten Weg der Ausfällung habe ich nach einigen Versuchen bald als ungangbar verlassen. Für diesen Zweck hatte ich versucht, das Chinin mit Hilfe von Kaliumjodidjodquecksilber (Meyerscher Lösung) zu fällen. Hierbei bekam ich eine feine Suspension, die sich weder durch Absetzen klären und filtrieren, noch auch durch $^1/_2$stündiges Zentri-

fugieren separieren ließ. Der Versuch, das Chinin mit Hilfe von Phosphorwolframsäure abzuscheiden, führte zu schleimigen Niederschlägen, die sich nur schwierig mit der Saugpumpe abfiltrieren ließen. Außerdem ist es bei Alkaloidbestimmungen nicht zweckmäßig, daß das Alkaloid, wie es bei der Phosphorwolframsäuremethode notwendig ist, in wässeriger alkalischer Lösung erwärmt wird, da hierbei alle Alkaloide sehr leicht einer teilweisen Zersetzung anheimfallen. Dieser letztere Umstand ist auch gegen die Jahnssche Wismutjodidjodkaliumfällung[1]) als ungünstig anzuführen.

Die Abscheidung des Chinins mit Pikrinsäure habe ich gar nicht erst versucht. Schmitz, der seine Analysen nach der Pikrinsäuremethode ausgeführt hat, gibt selbst an, daß bei der Ausschüttelung des alkalisch gemachten Niederschlages mit Chloroform sehr leicht Emulsionsbildung auftritt. Dieser Übelstand wird wohl teilweise durch das Eiweiß verursacht, das ja mit Pikrinsäure ausfällt, teilweise aber auch durch die sich beim Alkalisieren bildenden Niederschläge von Alkalipikrat.

Überhaupt sind gerade das Eiweiß und die Mucinkörper der störende Faktor bei der Isolierung irgendwelcher Substanzen aus dem Harn.

Auch bei der anderen Methode der Ausschüttelung bzw. Extraktion in besonderen Extraktionsapparaten ist es in erster Linie das Eiweiß und das Mucin, was die Operation durch Emulsionsbildung stört. Während bei einem Vorversuch mit normalem Hundeharn und zugesetztem Chinin eine Ausschüttelung mit Chloroformäther (in der vom deutschen Arzneibuch vorgeschriebenen Mischung) nach starkem Alkalisieren glatt gelang, wodurch also die betreffende Angabe von Nishi sich zu bestätigen schien, stellte es sich bei der Verarbeitung von Hundeharn nach Verfüttern von Chinin heraus, daß der Harn eiweiß- und mucinhaltig geworden war und trotz stärkster alkalischer Reaktion mit Chloroformäther eine dauerhafte, sich gar nicht wieder trennende Emulsion lieferte.

Ich versuchte darauf das gewöhnlich hierfür angegebene Mittel, um die Emulsionsbildung zu verhüten, und setzte größere oder geringere Mengen Alkohol zu. Hierbei wurde das Ziel

---

[1]) Jahns, Arch. d. Pharm. 1885, 985 bis 997.

aber nur teilweise und manchmal gar nicht erreicht, die Emulsionen bildeten sich trotzdem und außerdem waren die mit Alkoholzusatz gewonnenen Chloroformätherextrakte sehr stark verunreinigt und gefärbt.

Ein sicherer Weg, um aus kolloidhaltigen Flüssigkeiten alkohollösliche Krystalloide ziemlich rein herauszuholen, ist nun der, daß man die wässerige schleimhaltige Flüssigkeit eindampft und den Rückstand mit Alkohol, eventuell noch unter Zusatz irgendeines die Löslichkeit befördernden Stoffes anreibt, die entstehende Lösung filtriert und die alkoholische Lösung eindampft. Der Rückstand ist dann gut weiter zu verarbeiten. Da er keinen Schleim enthält, kann man ihn in Wasser oder wässerigen Flüssigkeiten lösen, und die Lösung läßt sich glatt und ohne Emulsionsbildung mit Chloroform, Äther od. dgl. ausschütteln. Diesen Weg hat ja auch Schmitz gewählt, um aus einer größeren Menge Harn das Chinin für quantitative Versuche zu isolieren. Auch ich habe mich dieser Methode bedient bei der Untersuchung der Faeces auf Chinin, da hierbei meine sogleich zu beschreibende neue Methode nicht anwendbar war und es sich nur um einige wenige Versuche handelte. Für größere Versuchsreihen aber erschien mir dieses mehrmalige Eindampfen so großer Flüssigkeitsmengen zu umständlich, auch wollte ich gern zur Verhütung von Zersetzungen das längere Erhitzen bzw. Eindampfen wässeriger alkaloidhaltiger Flüssigkeit vermeiden.

Bei früheren Arbeiten über die Alkaloidbestimmung in galenischen Extrakten[1]) hatte sich mir ein Zusatz von Kochsalz zu der wässerigen Ausschüttelungsflüssigkeit sehr nützlich erwiesen, um die Emulsionsbildung zu verhindern. Ich versuchte daher auch hier den Kochsalzzusatz, indem ich in dem zu extrahierenden Harn 25% Kochsalz löste, ohne aber hierdurch zum Ziele zu kommen. Ich probierte dann noch die verschiedensten leichtlöslichen Salze durch, wie Natriumnitrat, Natriumsulfat, Kaliumnitrat, Ammoniumnitrat usw. Alle diese Stoffe aber konnten die Emulsionsbildung in eiweißhaltigem alkalischen Harn mit Chloroformäther nicht verhindern. Endlich fand ich im Ammoniumsulfat das geeignete Mittel. Dieses

[1]) J. Katz, Arch. d. Pharm. 236, 85, 1898.

Salz spielt ja in der physiologischen Chemie neuerdings eine große Rolle, da es mit seiner Hilfe gelingt, alle möglichen, namentlich nicht krystallinischen Stoffe aus ihren Lösungen auszusalzen. Ich versuchte also zuerst den eiweißhaltigen Chininharn mit 50% Ammoniumsulfat in der Wärme zu versetzen, die Lösung zu filtrieren und das Filtrat nach dem Alkalischmachen durch Ammoniak mit Chloroformäther auszuschütteln. Die Ausschüttlung gelang tadellos ohne Emulsionsbildung. Nun aber stellte sich ein neuer Übelstand ein. Das Chloroformätherextrakt enthielt nur Spuren Chinins. Die Hauptmasse war durch das Ammoniumsulfat in neutrales einsäuriges Chininsulfat übergeführt, das in konzentriertem Ammoniumsulfat als nahezu unlöslich, fast vollständig ausgefallen und auf dem Filter zusammen mit dem Eiweiß zurückgeblieben war.

Ich hatte zu diesem Versuch 0,3310 g Chininhydrochlorid in 250 ccm eiweißhaltigem Harn gelöst, mit 130 g Ammoniumsulfat versetzt und von der 380 g betragenden Flüssigkeit 350 g Filtrat = 92,1% der Gesamtmenge mit Chloroformäther und Ammoniak ausgeschüttelt und weiter verarbeitet. Diese 92,1% der Gesamtmenge hätten also 0,305 Chininhydrochlorid enthalten müssen. Wiedergefunden wurden aber und durch das später zu beschreibende neue Titrationsverfahren festgestellt nur 0,0297 Chininhydrochlorid, das sind nur 9,75% der angewandten Menge.

Ich ging daher etwas anders vor, indem ich zuvor den Harn von allen beigemengten Unreinigkeiten abfiltrierte, was am besten mit einem großen Trichter und einem kleinen losen Stückchen Watte gelang, während der eiweißhaltige Hundeharn Faltenfilter sehr schnell verstopft. In diesem klaren Harn wurden 50% Ammoniumsulfat auf dem Wasserbade gelöst, unter Zusatz von einigen Kubikzentimetern Essigsäure, und diese Mischung wurde nach dem Erkalten, ohne zu filtrieren, mit Ammoniak übersättigt und sofort dreimal mit Chloroformäther ausgeschüttelt.

Zwei Versuche mit bekannten Chininmengen ergaben folgende Resultate: 1. 290 ccm Harn mit 0,274 Chininhydrochlorid versetzt, mit 145 g Ammoniumsulfat und 10 ccm Essigsäure auf dem Wasserbade bis zur Lösung des Ammonium-

sulfates erwärmt, ergaben nach der später zu beschreibenden Titriermethode 0,276 Chininhydrochlorid = 100,6% der angewandten Menge.

2. 210 ccm Harn mit 0,188 g Chininhydrochlorid, 105 g Ammoniumsulfat und 10 ccm Essigsäure lieferten 0,184 Chininhydrochlorid = 97,9% der angewandten Menge.

Ich möchte diese „Ammoniumsulfatmethode" ganz allgemein zur Anwendung empfehlen, wenn es sich darum handelt, aus schleim- oder eiweißhaltigen Flüssigkeiten, die zur Emulsionsbildung neigen, irgendeine Substanz mit Hilfe von Chloroform, Äther od. dgl. auszuschütteln. Wie mir einige Versuche zeigten, gelingt es auf diese Weise sogar, wässerige Flüssigkeiten mit Alkohol oder Holzgeist auszuschütteln. Die alkoholische Flüssigkeit bildet gegen die konzentrierte wässerige Ammoniumsulfatlösung eine scharfe Trennungsschicht, die sich leicht und quantitativ abheben läßt. Daß man bei dieser „Ammoniumsulfatmethode" zum Alkalischmachen Ammoniak und zum Ansäuern Schwefelsäure verwendet, und nicht etwa andere Basen oder Säuren, braucht wohl kaum besonders erwähnt zu werden.

Desgleichen ist es selbstverständlich, daß sie dort nicht anwendbar ist, wo Ammoniak oder Schwefelsäure störend oder zersetzend wirken können, wie z. B. bei der Isolierung des Physostigmins oder ähnlicher Stoffe. Speziell für die Harnanalyse aber dürfte sich das Ammoniumsulfat als emulsionsverhinderndes Mittel ganz besonders eignen, z. B. bei der Ausschüttlung von Salicylsäure oder ähnlicher im Harn ausgeschiedener Arzneimittel.

Handelt es sich um kleinere Flüssigkeitsmengen, die mit Chloroform, Äther od. dgl. extrahiert werden sollen, so eignen sich ja hierzu sehr gut die verschiedenen Extraktionsapparate, von denen als einer der praktischsten und am schnellsten wirkenden der von mir im Jahre 1902[1]) angegebene erwähnt werden mag, wenn man befürchten muß, daß sich beim Ausschütteln Emulsionen bilden. Da aber bei meinen Versuchen immer verhältnismäßig große Quantitäten, bis fast zu $^1/_2$ l Harn in Frage kamen, so waren diese Extraktionsapparate nicht anwendbar. Außerdem kann man natürlich bei solchen Extraktionsapparaten nur mit einfachen Extraktionsmitteln arbeiten, da

[1]) J. Katz, Pharm. Zeitg. 1902, Nr. 95, S. 937.

ja bei der Anwendung von Mischungen z. B. von Chloroform und Äther, wie sie für Chinin ganz besonders als Lösungsmittel geeignet sind, immer nur der am leichtesten siedende Anteil der Mischung, also in diesem Falle der Äther, zum Sieden kommen und die Extraktion bewirken müßte.

Die nach der oben beschriebenen Ammoniumsulfatmethode erhaltenen Chloroformätherextrakte waren nahezu ungefärbt. Nach dem Abdestillieren des Chloroformäthers aber hinterließen sie einen mehr oder weniger stark gefärbten harzartigen Rückstand. Da ich nun hierin das Chinin titrimetrisch bestimmen wollte, so mußte ich diesen Rückstand einer nochmaligen Reinigung unterziehen. Ich löste zu dem Zweck den Rückstand in 10 ccm einer etwa 10%igen Schwefelsäure unter Erwärmen im Wasserbade, filtrierte nach dem Erkalten, wusch das Filter mit Wasser nach, machte das Filtrat im Scheidetrichter mit Natronlauge stark alkalisch und schüttelte dreimal mit Chloroformäther aus. Um aus diesen Chloroformätherextrakten die letzten Spuren von färbenden Substanzen und von wässeriger Flüssigkeit zu entfernen, schüttelte ich sie mit einer Messerspitze voll gebrannter Magnesia und filtrierte durch ein trockenes Filter ab, da sich die gebrannte Magnesia mir schon früher einmal bei meiner Methode der Theobrominbestimmung[1]) im Kakao als ausgezeichnetes entfärbendes Mittel bewährt hatte. Die Magnesia bleibt bei der Filtration einer ätherischen Flüssigkeit vollständig auf dem Filter zurück, und ich konnte hier die Magnesia um so unbedenklicher als Entfärbungsmittel anwenden, weil selbst geringe Mengen von mit durchs Filter gegangener Magnesia ohne Schaden waren, da bei der noch zu beschreibenden von mir aufgefundenen Titrationsmethode des Chinins geringe Magnesia freien Alkalis oder freier Erdalkalien ohne jeden Einfluß auf das Resultat sind. Nach der Abdestillation des Chloroformäthers hinterblieb das Chinin in Form eines farblosen oder ganz schwach gelblich gefärbten Firnisses und war also vorzüglich zur Titration unter Benutzung eines passenden Farbstoffes geeignet. Auch hätte man es sehr wohl in dieser Form als reines Chinin zur Wägung bringen können, allein ich zog für meine Zwecke aus den schon oben erörterten Gründen die Titration der Wägung vor.

[1]) J. Katz, Pharm. Zeitg. 1903, Nr. 77, S. 784 u. 785.

Während wir nun für die meisten Alkaloide im Jodeosin einen ganz vorzüglichen Indicatorfarbstoff haben, der noch bei Anwendung von $^{n}/_{100}$-Säure, resp. -Lauge scharfe Umschläge liefert, sind ja gerade die Chinaalkaloide mit Jodeosin als Indicator nicht titrierbar, da die Salze der Chinaalkaloide mit der Jodeosinsäure in Wasser nahezu unlöslich sind und daher bei ihrer Bildung keine Rotfärbung der wässerigen Schicht der Titrierflüssigkeit auftritt. Die Titration mit Jodeosin wird bekanntlich unter starkem Umschütteln in einer mit Äther überschichteten wässerigen Flüssigkeit ausgeführt.

Man ist daher bei den alkalimetrischen Chininbestimmungsmethoden leider auf andere weniger scharfe Indicatoren angewiesen, von denen in erster Linie das Hämatoxylin in Betracht kommt. Hämatoxylin wurde zu diesem Zweck zum ersten Male von Keller[1]) im Jahre 1893 in der Festschrift des schweizerischen Apothekervereins empfohlen. Ebenso wurde das Hämatoxylin zur Titration der Chinaalkaloide von Ekroos[2]) angewandt in seiner Arbeit, die im Jahre 1898 im Arch. d. Pharm. erschienen ist und die als Grundlage für die Prüfungsvorschrift der Chinarinde im Deutschen Arzneibuch IV gedient hat. Auch Panchaud[3]), dessen unwesentliche Abänderung der Ekroosschen Methode als Prüfungsvorschrift in die Pharmakopoea helvetica aufgenommen ist, verwendet Hämatoxylin als Indicator.

Nun waren aber die zu erwartenden Mengen des quantitativ zu bestimmenden Chinins so gering (ich schätzte sie von vornherein auf wenige Zentigramme), daß die Titration mit Hämatoxylin nicht in Frage kam, da ja Hämatoxylin mit Chinin keinen scharfen Umschlag gibt, so daß man wegen der Übergangsfarbe immer um etwa 0,5 ccm $^{n}/_{10}$-Säure im Zweifel sein kann. 0,5 ccm $^{n}/_{10}$-Säure mit Hämatoxylin als Indicator entsprechen aber bereits 0,0162 Chinin, so daß also an eine exakte Bestimmung so kleiner Mengen Chinin, wie oben angegeben, durch Titration mit Hämatoxylin nicht zu denken ist.

Der mir von Herrn Prof. Dr. Rupp in Königsberg in liebenswürdigster Weise zur Verfügung gestellte neue Indicator,

[1]) Keller, Festschr. d. schweizerisch. Apoth.-Vereins 1893.

[2]) Ekroos, Arch. d. Pharm. 236, 333, 1898.

[3]) Panchaud, Schweiz. Wochenschr. f. Chem. u. Pharm. 1906, 580.

das Methylrot, leistet leider auch nicht mehr als das alte Hämatoxylin, da es schon bei der Titration von chemisch reinem Chinin keinen glatten Umschlag, sondern Übergangsfarben zeigt, die sich über $^1/_2$ bis 1 ccm $^n/_{10}$-Kalilauge hinerstrecken.

Die von Gordin und Preskott[1]) angegebene Alkaloidbestimmungsmethode, die ich bereits bei Gelegenheit der Besprechung der Schmitzschen Arbeit erwähnt habe, kam für meine Zwecke ebenfalls nicht in Betracht, ich habe ja schon oben die Gründe, die gegen ihre Anwendung sprechen, dargelegt.

Nun sind in der letzten Zeit einige Methoden veröffentlicht, die vielleicht Aussicht auf Erfolg versprachen. Flowrence[2]) beschrieb im Jahre 1906 eine Methode, die auf der Fällung des in Äther gelösten Chinins mit ätherischer Oxalsäure beruht. Der Endpunkt der Reaktion soll daran erkannt werden, daß ätherische Oxalsäurelösung keine Fällung mehr hervorruft, und daß Lackmus bei der Tüpfelprobe neutral reagiert. Zu allen solchen Endpunkten aber, die nur durch die Beendigung einer Fällung ohne Indicator erkannt werden sollen, wie es ja in ganz früherer Zeit auch bei der Titration der Chloride mit Silbernitrat Vorschrift war, habe ich kein großes Vertrauen, und es sind ja auch diese Methoden wohl allgemein verlassen worden. Desgleichen schätze ich das Lackmus bei Alkaloidtitration sehr gering ein und zuletzt kann ich der Titration einer ätherischen Alkaloidlösung mit einer ätherischen Oxalsäurelösung überhaupt keinen großen Geschmack abgewinnen, da die Fehlerquelle, die auf der Verdunstung des Lösungsmittels, namentlich der titrierten ätherischen Oxalsäure beruht, eine allzu große ist. Ich habe trotzdem in etwas abgeänderter Weise diese Flowrencesche Methode zu benutzen versucht, indem ich ätherische Chininlösungen mit ätherischer Oxalsäurelösung fällte und in dem Niederschlage nach dem nachher zu beschreibenden Verfahren die gebundene Oxalsäure bestimmte, nachdem ich vorher noch den gesammelten Niederschlag getrocknet und gewogen hatte, bin jedoch dabei nicht zu befriedigenden Resultaten gekommen, da die Niederschläge nicht konstant zusammengesetzt waren.

---

[1]) Gordin, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 3, 2871, 1899.

[2]) Flowrence, Pharm. Centralhalle 1907, 405.

Ist nun schon ein Arbeiten mit ätherischen titrierten Lösungen nicht angenehm, so ist dies noch viel weniger der Fall beim Arbeiten mit Lösungen in wasserfreiem Äther, wie es Nishi[1]) vorschreibt. Zudem läuft diese Arbeitsweise von Nishi wieder auf die Wägung eines abfiltrierten Niederschlages hinaus und dazu habe ich bei Mengen von wenigen Zentigrammen nicht sehr viel Vertrauen.

Nun ist in der letzten Zeit von verschiedenen Seiten, so z. B. von Merck in seinen Prüfungsvorschriften für die pharmazeutischen Spezialpräparate und zuletzt von Runne[2]) darauf erneut hingewiesen worden, daß man in vielen Alkaloidsalzen die Gesamtsäure titrimetrisch feststellen kann. Für Chininsalze speziell ist diese Tatsache übrigens schon lange bekannt, und sie steht z. B. schon in Flückigers Lehrbuch der pharmazeutischen Chemie (2. Aufl. 1888, S. 584). Da ich hoffte, auf dieser Basis eine neue Titrationsmethode für Chinin aufbauen zu können, so prüfte ich zuerst einmal diese Angaben nach.

Ich löste also eine gewogene und im Toluolbade bei 110° getrocknete Menge Chininhydrochlorid (Kahlbaum) in etwa 20 ccm Alkohol und titrierte unter Zusatz von 5 Tropfen Poirriers Blaulösung (1 : 500 bereitet) mit wässeriger $^n/_{10}$-Kalilauge. Hierbei zeigte sich nun, daß der Umschlag des Indicators, der ohne Chininzusatz auf 1 Tropfen $^n/_{10}$-Kalilauge scharf von Blau in Zwiebelrot erfolgt, hier eine Übergangsfarbe von Violett durchmacht und erst bei weiteren 8 bis 10 bis 15 Tropfen Lauge die reinrote Farbe erscheinen läßt. Ich war zuerst geneigt, diesen unscharfen Farbenwechsel auf Rechnung des Chinins zu setzen, bald aber überzeugte ich mich, daß derselbe Fehler auch auftritt, wenn man reine Salzsäure unter Zusatz von Alkohol mit Kalilauge titriert. Hierbei sank der Prozentgehalt der Titrationsflüssigkeit an Alkohol unter 75%. Als ich dann aber an Stelle der wässerigen Kalilauge eine alkoholische anwandte und auch den Alkoholzusatz zu der zu messenden Säure steigerte, erhielt ich einen scharfen Farbenumschlag von Himmelblau in Zwiebelrot.

[1]) Nishi, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 60, 312 bis 323, 1909.

[2]) Runne, Apoth.-Zeitg. 1909, 662.

Ich wiederholte darauf die Titration unter Zusatz von reiner Chininbase und konnte zu meiner großen Freude konstatieren, daß sich an der Schärfe des Farbenumschlages und am Verbrauch von Titrierlauge durch den Chininzusatz nichts änderte. Chinin ist also tatsächlich gegen Poirriers Blau vollständig reaktionslos, und die Übergangsfarbe ist nur auf Konto des vorhandenen Wassers zu setzen. R. Engel und nach ihm Merck und Runne betonen schon, daß die Schärfe des Farbenumschlages von Poirriers Blau durch Alkoholzusatz gesteigert werden kann. Der Nichtbeachtung dieses Umstandes ist denn auch der Mißerfolg zuzuschreiben, den Lunge[1]) bei der Titration von Normalsäure und Normallauge mit Poirriers Blau erlebte und weswegen er, wie auch später Linde[2]), diesen Farbstoff als Indicator verwirft. Ich kann mich daher dem harten Urteil Lindes: „Als Indicator ist diese Substanz wertlos", nicht anschließen, behaupte vielmehr, daß Poirriers Blau der idealste Indicator für Ätzalkalien bei Gegenwart von Carbonaten ist.

Mit einer kleinen Abschweifung vom Thema möchte ich in kurzen Zügen eine exakte Methode angeben, um in einer Alkalilauge das Ätzalkali und das Carbonat schnell und genau zu bestimmen. Man nimmt hierzu 10 ccm der Lauge oder so viel, wie durch 10 bis 20 ccm Normalsalzsäure gesättigt wird, versetzt mit einer überschüssigen Menge Normalsalzsäure, kocht auf dem Drahtnetz bis zur Vertreibung der Kohlensäure, kühlt ab und titriert in der kalten Flüssigkeit mit Phenolphthalein und Normallauge zurück. Das Resultat ist das Gesamtalkali. Darauf nimmt man wiederum 10 ccm der zu prüfenden Lauge, füllt sie in einem Maßkolben mit absolutem Alkohol auf 100 ccm auf und titriert in 10 ccm dieser verdünnten alkoholischen Lauge unter Zusatz von Poirriers Blau mit einer ex tempore durch Auffüllen von 10 ccm Normalsalzsäure mit absolutem Alkohol auf 100 ccm herzustellenden alkoholischen $^{n}/_{10}$-Salzsäure das Ätzalkali. Unter Berücksichtigung der angewandten Mengenverhältnisse (d. h. Multiplikation mit 10) zieht man dies Ätzalkali vom Gesamtalkali ab und findet so den Rest des auf Carbonat umzurechnenden Alkalis.

[1]) Lunge, Ber. d. Deutsch. chem. Ges. 1885, 3290.

[2]) Linde, Arch. d. Pharm. 1900, 102 bis 135.

Nach dieser Exkursion in das Gebiet der technischen Chemie kehre ich zu meinem Thema zurück. Ich titrierte also eine genau gewogene Menge Chininhydrochlorid, das im Toluolbad bei 110° getrocknet war, in alkoholischer Lösung mit einer analog wie oben angegeben dargestellten alkoholischen $^n/_{10}$-Kalilauge und Poirriers Blau.

Daß die Kalilauge selbstverständlich völlig carbonatfrei sein muß, brauche ich wohl nicht besonders zu erwähnen.

Hierbei konnte ich nun trotzdem die von Runne gefundene Tatsache bestätigen, daß man bei der Titration von Chininhydrochlorid auch in alkoholischer Lösung und mit alkoholischer Kalilauge und Poirriers Blau als Indicator stets etwas zu viel Lauge verbraucht, um den Endpunkt, d. i. den Umschlag von Blau in Rot, zu erhalten. Runne gibt ja deshalb von vornherein etwa 0,15 bis 0,2 ccm $^n/_{10}$-Lauge vor der Titration zu der Lösung hinzu, da er diese Menge Lauge empirisch als Fehlergrenze gefunden hat. Ob dies berechtigt ist, möchte ich bezweifeln und werde, sobald es meine Zeit erlaubt, auch in dieser Richtung noch Versuche anstellen, da ich Grund habe zu der Annahme, daß in dem käuflichen Chininhydrochlorid stets ein ganz geringer Säureüberschuß über das Chininmonochlorhydrat hinaus vorhanden ist.

So z. B. verbrauchte ich bei der direkten Titration von 0,413 wasserfreiem Chininhydrochlorid statt 11,4 ccm 11,7 ccm $^n/_{10}$-Kalilauge, desgl. von 0,304 wasserfreiem Chininhydrochlorid statt 8,43 ccm 8,65 ccm $^n/_{10}$-Kalilauge, von 0,225 wasserfreiem Chininhydrochlorid statt 6,24 ccm 6,4 ccm $^n/_{10}$-Kalilauge.

Rechnet man dieses prozentisch aus, so ergibt es in jedem Fall einen Zuvielverbrauch von 2,6% $^n/_{10}$-Kalilauge, oder rückschließend hieraus, das Chininhydrochlorid enthielt 2,6% zweisäuriges Chininchlorhydrat.

Immerhin ermutigten diese Resultate dazu, auf diesem Verhalten der Chininsalze gegen titrierte Lauge und Poirriers Blau eine quantitative Bestimmungsmethode des Chinins zu gründen.

Meine Idee ging dahin, daß es möglich sein müsse, aus den freigemachten Chinabasen auf irgendeine Weise wohlcharakterisierte neutrale Salze quantitativ herzustellen und dann in diesen Salzen nicht das Chinin, sondern die Säure zu

titrieren und auf diesem Umwege die Menge des Chinins zu berechnen.

Die Versuche, aus ätherischer Lösung mit ätherischer Oxalsäure nach dem Vorschlage von Flowrence[1]) das neutrale Chininoxalat quantitativ zu gewinnen, mißlangen, ebenso auch der Versuch mit ätherischer Citronensäure nach dem Vorgange von Nishi[2]). Allerdings muß ich gestehen, daß ich es erst gar nicht versucht habe, die Umsetzung des Alkaloids mit Citronensäure in absolutem, d. h. wasserfreiem Äther vorzunehmen, sondern daß ich mich mit gewöhnlichem offizinellen Äther begnügt habe, da mir diese Arbeitsweise von vornherein zu unzweckmäßig erschien, und da ich glaube, daß es in einem viel benutzten Laboratorium, dessen Luft immer mit Wasserdampf nahezu gesättigt ist, sehr schwer sein wird, die Wasserfreiheit der ätherischen Lösungen bis zum Ende zu garantieren, noch dazu, wenn man nach dem Vorschlage von Nishi die Niederschläge durch mehrtägiges Absetzen filtrationsfähiger machen will. Diesen letzteren Umstand habe ich allerdings dadurch beseitigt, daß ich in eine am Rückflußkühler kochende ätherische Chininlösung ätherische Oxal- bzw. Citronensäurelösung zufließen ließ, $^1/_4$ Stunde im Kochen erhielt und dann 3 Stunden in der Kälte hinstellte. Der Niederschlag von Chininoxalat bzw. -citrat sitzt dann in körniger Form den Wandungen des Kölbchens so fest an, daß man eine Filtration gar nicht mehr nötig hat, sondern einfach abgießen und die Salzkruste mit Äther abspülen kann. Bei der Titration der vorher getrockneten und gewogenen Oxalatniederschläge ergab sich nun, daß auf 1 Molekül Chinin mehr als 2 Moleküle Oxalsäure (d. h. mehr als 4 Äquivalente Oxalsäure, da diese ja zweibasisch ist) vorhanden waren. Da also der Niederschlag, wie sich ebenfalls hieraus ergibt, aus einem Chininoxalat der Formel $C_{20}H_{24}N_2O_2(C_2H_2O_4)_2$ besteht, dem aber noch wechselnde, wenn auch nur kleine Mengen freier Oxalsäure beigemischt sind, so ist leider dieser Weg zur Titration des Chinins auch ungangbar, obgleich es ja sehr verlockend gewesen wäre, gerade das Oxalat der Titration zugrunde zu legen, da ja hierbei 10 ccm $^n/_{10}$-Kali-

---

[1]) Flowrence, Pharm. Centralhalle 1907, 405.

[2]) Nishi, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 60, 312 bis 323, 1909.

lauge bei der Titration nur $^1/_4$ Millimol Chinin entsprochen haben würden.

Ein anderer Versuch, aus der ätherischen Chininlösung das Chinin mit ätherischer Salzsäure als Hydrochlorid zu fällen, schlug ebenfalls fehl. Ätherische Salzsäure läßt sich ja sehr leicht darstellen, wenn man entsprechende Mengen rauchender Salzsäure, Äther und Kochsalz zusammenschüttelt und die Ätherlösung, die stark raucht, über Kochsalzkrystallen aufbewahrt. Allein die Chininfällung bot ein so unerfreuliches Bild und war eine derartig undefinierbare Schmiere, daß ich diese Versuche bald aufgab.

Zuletzt versuchte ich dann, das freie Chinin oder die Chinabasen in wässeriger bzw. alkoholischer Lösung mit überschüssiger Salzsäure einzudampfen, um hierdurch zum Chininhydrochlorid zu gelangen, und dieser Versuch hat, wenn auch erst nach Anwendung einiger Kunstgriffe, zum Ziele geführt.

Ich löste also genau gewogene Mengen Chininhydrochlorid bzw. freier Base in Wasser oder in Alkohol auf, setzte 0,5 ccm Salzsäure zu und dampfte die Lösung auf dem Wasserbade zur Trockne ein. Den Rückstand löste ich in Alkohol, setzte Poirriers Blau zu und titrierte mit alkoholischer $^n/_{10}$-Kalilauge. Ich will nicht all die vielen Versuche aufzählen, die in den verschiedensten Variationen angestellt wurden, und nur kurz mitteilen, daß alle Versuche übereinstimmend ergaben, daß an 1 Molekül Chinin stets 2 Moleküle oder etwas mehr Salzsäure gebunden waren. Es setzte mich dies einigermaßen in Erstaunen, da die Angaben der Literatur alle behaupten, das zweisäurige Chininhydrochlorid sei ein sehr unbeständiger Körper. Ja, in der Monographie der Alkaloide von Guareschi-Kunze-Krause wird für die Darstellung dieses Salzes sogar eine ganz abenteuerliche Vorschrift gegeben. Hiernach soll man nämlich über Chininhydrochlorid bei 160° trockenes Chlorwasserstoffgas leiten!

Allerdings gibt Hesse[1]) schon an, daß man beim Eindampfen einer mit 1 Molekül Salzsäure versetzten Lösung des gewöhnlichen Chininhydrochlorids das neutrale, d. h. zweisäurige

[1]) Hesse, Liebigs Annal. 267, 144, 1892.

Chininhydrochlorid teils in Form von weißen Nadeln, teils in Form einer gelatinösen Masse erhält, und daß man das krystallisierte Salz ohne Zersetzung oder Veränderung bei 110° trocknen kann. In die Lehrbücher ist diese Notiz jedoch noch nicht übergegangen.

Die Versuche konnten aber immerhin für meine Zwecke nicht befriedigen, denn wenn in dem zurückbleibenden Salz mehr als 2 Moleküle Salzsäure enthalten sind, so wirken diese erhöhend auf die Titration und man findet also zuviel Chinin. Es kam daher darauf an, aus dem harzartigen Rückstand, der aller Wahrscheinlichkeit nach aus dem zweisäurigen Chininhydrochlorid und etwas beigemengter freier Salzsäure bestand, die freie Salzsäure zu entfernen. Mehrmaliges Auflösen in Wasser oder Alkohol und Wiedereindampfen führte manchmal zum Ziel, manchmal aber auch nicht. Die richtige Menge Salzsäure, d. h. 2 Moleküle auf 1 Molekül Chinin, wurde in den Fällen gefunden, wenn die Substanz in ganz dünner Schicht am Boden und an den Wänden der Schale ausgebreitet war.

Ich suchte daher die Flüchtigkeit der Salzsäure auf andere Weise zu erhöhen. Nun ist es bekannt, daß durch Kochsalzzusatz die Löslichkeit von Salzsäuregas in Wasser herabgedrückt wird und umgekehrt, und da in der Kochhitze das Kochsalz nicht, wohl aber die Salzsäure flüchtig ist, so mußte ein Zusatz von Kochsalz zu der Eindampfungsflüssigkeit zum Ziele führen. Sollen diese Verhältnisse lieber modern physikalisch-chemisch ausgedrückt werden, so lautet der Satz folgendermaßen: Der Chlorwasserstoff ist nur im nichtionisierten Zustande flüchtig, während Chlorionen mit Wasserdämpfen nicht flüchtig sind. Da nun die Konzentration der in einer Flüssigkeitsmenge möglichen Chlorionen eine konstante ist, so kann ich die Konzentration der Ionen des Chlors und des Wasserstoffs vermindern, wenn ich die Ionen des Chlornatriums zusetze, und sorge ich dann durch Erhitzen für die Verflüchtigung des nicht ionisierten Chlorwasserstoffs, so vermehre ich gleichzeitig die Konzentration der Chlornatriumionen und kann die Chlorwasserstoffionen vollständig zum Verschwinden bringen.

Nach dieser Überlegung setzte ich also der einzudampfenden Lösung aus Chinin, Alkohol und Salzsäure eine kleine Menge Kochsalz zu und erhielt dann stets prompt das zweifachsaure

Chininhydrochlorid, ohne freie Salzsäure. Folgende Versuche mögen die Richtigkeit dieser Angabe dartun.

In etwa 10 ccm Alkohol, 0,5 ccm Salzsäure (25%ig), 0,25 g Kochsalz wurden gelöst und eingedampft:

0,2135 wasserfreies Chininhydrochlorid und verbrauchten 13,20 ccm $^n/_{10}$-KOH,
13,18 ccm berechnet;

0,2150 wasserfreies Chininhydrochlorid und verbrauchten 12,0 ccm $^n/_{10}$-KOH,
11,92 ccm berechnet;

0,2780 wasserfreies Chininhydrochlorid und verbrauchten 15,35 ccm $^n/_{10}$-KOH,
15,42 ccm berechnet;

0,1605 wasserfreies Chininhydrochlorid und verbrauchten 8,9 ccm $^n/_{10}$-KOH,
8,9 ccm berechnet;

0,1010 wasserfreies Chininhydrochlorid und verbrauchten 5,1 ccm $^n/_{10}$-KOH,
5,1 ccm berechnet;

0,2250 wasserfreies Chininhydrochlorid und verbrauchten 12,5 ccm $^n/_{10}$-KOH,
12,48 ccm berechnet.

Um noch einmal zusammenzufassen, besteht der Kern meiner Methode darin, daß das freie Chinin durch Eindampfen in alkoholischer Lösung unter Zusatz von Salzsäure in das zweisäurige Salz verwandelt wird, daß überschüssige Säure durch das zugesetzte Kochsalz verflüchtigt wird und daß in dem erhaltenen zweisäurigen Salz die Säure in alkoholischer Lösung mit alkoholischer $^n/_{10}$-Kalilauge und Poirriers Blau titriert wird. Da auf 10 ccm $^n/_{10}$-Kalilauge hierbei nur $^1/_2$ Millimol Chinin kommt, während bei den Titrationen des Chinins mit anderen Indicatoren, wie Hämatoxylin usw., ein ganzes Millimol in Ansatz gebracht werden muß, so wird der Fehler bei der neuen Methode schon hierdurch auf 50% herabgesetzt, abgesehen davon, daß der Umschlag bei der Titration ein ungleich schärferer ist.

Nach Beendigung der vorliegenden Arbeit erhielt ich durch die Freundlichkeit des Herrn Dr. Meßner[1]), Chemiker der Firma E. Merck, Kenntnis von seiner Veröffentlichung in der Zeitschr.

[1]) Meßner, Zeitschr. f. angew. Chem. 1903, Heft 19 u. 20.

f. angew. Chem. 1903, Heft 19 u. 20, in der der Verfasser zur Titration von Chinaalkaloiden in alkoholischer Lösung das nach besonderem Verfahren gereinigte Lackmoid empfiehlt.

Leider konnte ich für meine Zwecke hieraus keinen Nutzen mehr ziehen und auch keine entsprechenden Nachprüfungen mehr anstellen, da alle meine Versuche schon vollständig abgeschlossen vorlagen.

Sollte wirklich die Titration des Chinins in alkoholischer Lösung mit Lackmoid als Indicator einen gerade so scharfen Umschlag geben wie die Titration der Salzsäure in alkoholischer Lösung mit Poirriers Blau als Indicator, so würde allerdings die Bestimmung des Chinins mit Lackmoid sich bedeutend einfacher gestalten, da hierbei das mehrmalige Eindampfen der mit Salzsäure versetzten Chininlösung, wie bei meiner neuen Methode, in Wegfall käme. Immerhin aber hat meine neue Methode auch dann noch den Vorzug der größeren Genauigkeit, da nach meiner Methode 1 Millimol Chinin einem Verbrauch von 20 ccm $^n/_{10}$-Lösung, dagegen bei anderen Indicatoren einem Verbrauch von nur 10 ccm $^n/_{10}$-Lösung entspricht.

Nachdem ich so die Entwicklung der einzelnen Analysenabschnitte bei der Bestimmung des Chinins im Harn ausführlich dargelegt habe, gebe ich im folgenden im Zusammenhang an, wie sich die Ausführung der Bestimmungsmethode im ganzen gestaltet:

Der auf geeignete Weise gesammelte Harn wird seiner ganzen Menge nach in einem genauen Meßzylinder bestimmt und durch ein in einem großen Trichter befindliches lockeres Bäuschchen reiner Watte filtriert. Der gesamte Harn oder, falls er mehr beträgt, 400 ccm des Harns werden in einem weithalsigen Erlenmeyerschen Kolben mit 200 g Ammoniumsulfat und 10 ccm Essigsäure (30%ig) versetzt und unter Umrühren auf dem Wasserbade erwärmt, bis das Ammoniumsulfat sich völlig gelöst hat. Man läßt die Mischung erkalten, bringt sie in einen großen, wenn möglich zylindrischen Scheidetrichter, macht sie mit Ammoniak (ca. 20 bis 25 ccm 10%igen Salmiakgeist) stark alkalisch und schüttelt sie sofort mit 150 ccm einer Mischung aus 1 Teil Chloroform und 3 Teilen Äther aus. Man wiederholt die Ausschüttelung noch 2mal mit je 50 ccm obiger Chloroformäthermischung, filtriert die Chloroformätherextrakte ev. unter

Zusatz von etwas gebrannter Magnesia und destilliert den Chloroformäther zur Trockne ab.

Den Rückstand löst man durch vorsichtiges Erwärmen auf dem Wasserbade in 10 ccm einer etwa 10%igen Schwefelsäure, läßt erkalten, filtriert in einen kleinen Scheidetrichter, wäscht das Filter 2mal mit 5 bis 10 ccm Wasser nach, macht mit Natronlauge stark alkalisch und schüttelt nacheinander mit 50 ccm und 2mal 25 ccm Chloroformäther aus. Die Chloroformätherextrakte filtriert man ebenfalls unter Zusatz von etwas Magnesia und destilliert den Chloroformäther bis auf etwa 1 ccm ab, spült den Rückstand 3mal mit 3 ccm Alkohol in ein Schälchen, versetzt mit 10 Tropfen offizineller Salzsäure und 20 Tropfen einer 25%igen Kochsalzlösung und verdampft auf dem Wasserbade zur Trockne. Gegen Ende des Verdampfens sorgt man durch fleißiges Schwenken des Schälchens dafür, daß sich das Kochsalz als feines Krystallmehl und nicht in großen Krystallen absetzt, und daß die Masse sich möglichst dünn auf den Boden des Schälchens verteilt. Darauf spült man die an den Wänden des Schälchens befindliche Masse mit Hilfe der Spritzflasche mit Alkohol auf den Boden der Schale und dampft unter fleißigem Umschwenken wiederum ein. Der eingetrocknete Rückstand bleibt noch $^1/_4$ Stunde auf dem Wasserbade oder besser im Wassertrockenschrank stehen. Darauf löst man die Masse in etwas Alkohol und spritzt sie mitsamt dem ungelösten Kochsalz in einen kleinen Erlenmeyerschen Kolben, ergänzt die Flüssigkeit mit Alkohol auf etwa 25 ccm, setzt 5 Tropfen einer 0,2%igen Lösung von Poirriers Blau zu und titriert mit einer alkoholischen $^n/_{10}$-Kalilauge, die man sich ex tempore durch Mischen von 10 ccm n-Kalilauge mit absolutem Alkohol zu 100 ccm hergestellt hat, bis die Blaufärbung in eine schwache Rosafärbung übergegangen ist. Die verbrauchten Kubikzentimeter $^n/_{10}$-Kalilauge mit 0,0162 multipliziert ergeben die vorhandene Menge Chinin.

Ist nur ein Teil des Gesamtharns zur Untersuchung gekommen, so ist natürlich unter Berücksichtigung der betr. Mengenverhältnisse die Gesamtmenge des ausgeschiedenen Chinins entsprechend zu berechnen.

Ich prüfte nun selbstverständlich die so festgelegte Bestimmungsmethode des Chinins durch einige Versuche mit zu

diesem Zweck künstlich hergestelltem Chininharn nach und verfuhr dabei folgendermaßen:

In 290 ccm Hundeharn wurden 0,2740 getrocknetes Chininhydrochlorid gelöst und der Harn nach der eben beschriebenen Methode untersucht.

Zur Titration des wiedergewonnenen Chinins in alkoholischer Lösung mit Poirriers Blau wurden verbraucht 15,10 ccm $^n/_{10}$-Kalilauge = 0,245 Chininum purum = 0,276 Chininhydrochlorid. Wiedergefunden 100,6 % des angewandten Chinins.

In 210 ccm Harn wurden 0,1880 getrocknetes Chininhydrochlorid gelöst und verbrauchten, nach der eben beschriebenen Methode untersucht, 10,2 ccm $^n/_{10}$-Kalilauge = 0,165 Chininum purum = 0,184 Chininhydrochlorid. Wiedergefunden 97,9 % des angewandten Chinins.

Durch einen blinden Versuch hatte ich mich natürlich davon überzeugt, daß in dem Harn keine Stoffe enthalten waren, die bei der Titration als Chinin hätten bestimmt werden können.

Es lag wohl sehr nahe, daß ich diese neue Methode der Chininbestimmung auch für die Wertbestimmung der Chinarinde nutzbar zu machen suchte, da ja die Vorschrift hierfür im deutschen Arzneibuch nicht gerade als ideal bezeichnet werden kann.

Die Versuche, die ich zu diesem Zweck anstellte, sowie eine genaue hierfür ausgearbeitete Methode habe ich an anderer Stelle[1]) mitgeteilt.

Um nun das Chinin in den Faeces zu bestimmen, versuchte ich zuerst die oben für den Chininharn angegebene Methode auch hier zu benutzen. Hierzu mußte ich zuerst die Faeces in flüssige Form überführen, was ich auf verschiedenem Wege zu bewerkstelligen versuchte.

Zuerst verrieb ich die Faeces mit Wasser zu einem dünnen Brei, setzte Salzsäure zu und erwärmte $^1/_2$ Stunde auf dem Wasserbade. Nach dem Erkalten wurde filtriert und das Filter mit Wasser nachgewaschen. Im Filtrat löste ich 40 % seines Gewichtes Ammoniumsulfat, machte mit Ammoniak alkalisch, schüttelte 3mal mit Chloroformäther aus und behandelte die Ausschüttelungen wie oben angegeben weiter.

[1]) J. Katz, Ber. d. Deutsch. pharm. Ges. 1910, 316 bis 330.

Als Mißstand stellte sich hierbei heraus, daß die Filtration des salzsauren Faeces-Auszuges sehr langsam und sehr schlecht vonstatten ging, während sonst die Arbeitsweise wohl zum Ziele führte.

Bei einem zweiten Versuche wurden die Faeces mit Natronlauge von 15% angerieben, der Brei mit Alkohol versetzt, filtriert und das Filter mit viel Alkohol nachgewaschen. Das Filtrat wurde mit Essigsäure stark sauer gemacht, auf dem Wasserbade zur Sirupdicke eingedampft, mit Wasser verdünnt und abermals filtriert. Das wässerige Filtrat wurde mit 40% Ammoniumsulfat versetzt, mit Ammoniak alkalisch gemacht, 3mal mit Chloroformäther ausgeschüttelt und die Chloroformätherlösung wie oben weiter verarbeitet.

Auch diese Methode führte zum Ziel, sie erforderte aber einesteils eine große Menge Alkohol und andernteils ist sie infolge der notwendigen Eindampfung und mehrfachen Filtration großer Flüssigkeitsmengen recht umständlich und langwierig.

Bei einem dritten Versuch wurden die Faeces mit Alkohol und Salzsäure erwärmt, nach dem Erkalten mit Magnesia usta zur Abstumpfung der überschüssigen Salzsäure versetzt, filtriert und das Filtrat auf dem Wasserbade zur Sirupdicke eingedampft. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst, die Lösung mit 40% Ammoniumsulfat versetzt, mit Ammoniak alkalisch gemacht, 3 mal mit Chloroformäther ausgeschüttelt und in bekannter Weise weiter behandelt.

Hierbei störte es sehr, daß durch die Salzsäure große Mengen von Kalk aus den Faeces mitgelöst waren, die mit dem Ammoniumsulfat eine starke Fällung von Gips veranlaßten. Diese Methode war also nicht anwendbar.

Zuletzt verrieb ich die Faeces mit Alkohol, säuerte mit Essigsäure stark an, erwärmte auf dem Wasserbade, filtrierte nach dem Erkalten und dampfte das Filtrat auf dem Wasserbade zur Sirupdicke ein. Den Rückstand löste ich in Wasser, versetzte die Lösung mit 40% Ammoniumsulfat, machte alkalisch, schüttelte 3mal mit Chloroformäther aus usw.

Diese letzte Methode erwies sich als sehr brauchbar, die Flüssigkeiten filtrierten gut, hatten keinen unangenehmen Geruch mehr, waren nicht zu stark gefärbt, ließen sich gut ausschütteln und lieferten sogleich ein leidlich reines Rohchinin. Es wurde

daher diese Methode für die Bestimmung des Chinins in den Faeces in Anwendung gebracht.

Identitätsnachweis des wiedergefundenen Chinins.

Nachdem so die Methoden für die quantitative Bestimmung des Chinins in Harn und Faeces festgelegt waren, kam es noch darauf an, nachzuweisen, daß die als Chinin titrierte Substanz auch wirklich Chinin war.

Hierzu benutzte ich neben qualitativen Reaktionen auch noch quantitative Untersuchungen von Salzen bzw. Doppelsalzen, in die ich das aus dem Harn und den Faeces wiedergewonnene Chinin zu diesem Zweck überführte.

Als qualitative Reaktionen benutzte ich

1. die Fluorescenz der während der Titrationsmethode erhaltenen schwefelsauren Chininlösungen;

2. die Trübung, die beim Alkalisieren der sauren Lösungen auftritt, und die durch Schütteln mit Chloroformäther wieder verschwindet;

3. die Thalleiochinreaktion;

4. die Erythrochinreaktion[1]), die darin besteht, daß man 10 ccm der schwach sauren Alkaloidlösung mit je 1 Tropfen Bromwasser, Ferrocyankalium (1 : 10) und Ammoniak (10%) versetzt und die Mischung mit Chloroform schüttelt. Bei Gegenwart von Chinin tritt eine deutliche Rotfärbung auf.

Für die quantitative Identifizierung des Chinins wurde das Platindoppelsalz und der Herapathit herangezogen.

Die Darstellung dieser beiden Chinindoppelsalze sowohl aus reinem wie auch aus wiedergewonnenem Chinin und ihre Untersuchung wird unten genau beschrieben werden.

So waren denn die Methoden sowohl für die qualitative Erkennung wie auch für die quantitative Bestimmung des Chinins gegeben, und ich gehe nunmehr zur Besprechung der pharmakologischen Versuche mit Chinin an Hunden über.

Pharmakologische Versuche.

Ich benutzte zu meinen Versuchen 5 Hündinnen, da aus leicht begreiflichen Gründen bei männlichen Hunden der Harn

[1]) Abensour, Journ. de Chim. et Pharm. 26, Nr. 1, 1907 und Pharm. Zeitg. 1907, 680.

in einem gewöhnlichen Gitterkäfig nur sehr schwer vollständig aufgefangen werden kann. Der Harn wurde in untergestellten Hafengläsern gesammelt, während der Kot im Käfig selbst auf dem aus rostförmigen Eisenstäben gebildeten Boden zurückblieb. Jeden Morgen um 8 Uhr wurden die Hafengläser gewechselt, so daß die Tagesmenge des Harns von morgens 8 Uhr bis morgens 8 Uhr gerechnet wurde. Der Kot wurde möglichst sofort aus dem Käfig entfernt.

Die Einverleibung des Chinins geschah bei 2 Hunden (1 und 2) in der Weise, daß Chininhydrochlorid in Gelatinekapseln eingeschlossen wurde, wobei eine Beschmutzung der Außenseite der Kapseln mit Chinin peinlich vermieden wurde. Diese Kapseln wurden dann das eine Mal mit weicher Wurst umhüllt, ein anderes Mal in mit einem Bohrloch versehenen Kuchen oder Fleisch oder Braten geschoben und den Hunden zum Fressen in der Hand vorgelegt. Dadurch, daß die chininhaltigen Stücke recht klein gewählt wurden und den Hunden vorher einige große Stücke desselben chininfreien Materials verabreicht waren, wurde erreicht, daß die chininhaltigen Bissen von den Hunden ohne Zerbeißen und ohne Kauen hinuntergeschluckt wurden. Wenn durch Zufall einmal eine Kapsel von dem Hunde zerbissen war, so war es für die Folge absolut unmöglich, ihm dasselbe Material, seien es auch die größten Leckerbissen, wie Wurst oder Braten, nochmals einzuverleiben. Der Hund hungerte lieber, als daß er z. B. ein Stück Rotwurst anrührte, wenn er einmal in Rotwurst Chinin zerbissen hatte.

Da also die Einverleibung eines bitter schmeckenden Chininsalzes mit sehr großen Schwierigkeiten verbunden war, gab ich einem 3. Hunde (3) das geschmacklose Aristochin. Diese Substanz ist so völlig geschmacklos, daß sie ganz einfach unter das Futter gemischt werden konnte. Ich mischte das abgewogene Aristochin in einer Porzellanschale mit dem breiförmigen Futter, z. B. gehacktem Fleisch, weicher Leberwurst usw., gab die Mischung dem Hund zum Fressen und wusch die Reste in der Porzellanschale nochmals mit demselben Futterbrei aus, um auch wirklich alles Aristochin dem Hunde einzuverleiben.

Bei diesen Versuchen mit Aristochin wollte ich gleichzeitig auch noch feststellen, ob die Unlöslichkeit und langsame Spaltbarkeit dieses Chininderivates auf die Resorption und Aus-

scheidung von Einfluß ist, was, wie sich zeigen wird, tatsächlich der Fall ist.

Derselbe Hund, eine sehr gutmütige schwarze Pudelhündin, diente mir dann noch zu Versuchen mit Chininhydrochloridlösung, die mit der Schlundsonde eingegeben wurde. Dadurch, daß der Hund nach der Applikation der Schlundsonde irgendeinen Leckerbissen bekam, konnte er nach den ersten Malen bereits dazu gebracht werden, daß er von selbst auf den Operationstisch sprang, das Maul aufmachte und sich willig die Schlundsonde einführen ließ.

Alle diese Versuche wurden über eine größere Reihe von Tagen fortgeführt, und zwar betrugen die Versuchsreihen je 7 bis 22 Tage. Nach Beendigung der Fütterungsversuche wurde noch einige Tage der Harn weiter untersucht, um auch das schnellere oder langsamere Abklingen der Chininausscheidung aus dem längere Zeit mit Chinin behandelten Hundeorganismus zu beobachten.

Nachdem ich so am Hunde die Ausscheidung des per os eingegebenen Chinins gründlich studiert hatte, machte ich noch einige Versuche über die Ausscheidung von Chinin, das dem Hunde anderweitig einverleibt war.

Schon Kleine[1]) und Schmitz[2]) haben die Chininausscheidung beim Menschen nach subcutaner Einspritzung untersucht und dabei gefunden, daß die Ausscheidung des subcutan injizierten Chinins durch den Harn prozentual geringer ist als die Ausscheidung des per os gegebenen.

Schmitz verwandte zu seinen Einspritzungen eine Chininlösung, die wie folgt zusammengesetzt war:

Chininhydrochlorid 3,0, Urethan 1,5, Aqua dest. 3,0. Jeder Kubikzentimeter dieser Lösung enthielt 0,37 Chininhydrochlorid.

Es ist bekannt, daß man durch subcutane oder intramuskuläre Einspritzungen von Chininlösungen sehr leicht bakterienfreie Eiterungen erzeugen kann. Diese Eiterungen nur auf das Konto der großen eingespritzten Flüssigkeitsmengen zu setzen, wie dies auch Schmitz getan zu haben scheint, der deswegen mit Urethan hergestellte, sehr hochprozentige Chinin-

---

[1]) Kleine, Zeitschr. f. Hygiene 38, 458, 1901.

[2]) Richard Schmitz, Über Ausscheidung und Bestimmung des Chinins in Harn und Faeces. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. 56, 301 bis 313, 1907.

lösungen verwandte, dürfte wohl nicht angängig sein, da ja sonst intramuskuläre Kochsalzinfusionen ebenfalls aseptische Eiterungen verursachen müßten. Andererseits aber ist es auch nicht angängig, diese aseptischen Eiterungen dem eingespritzten Chinin zur Last zu legen, da ja sonst Schmitz bei seinen Versuchen ebenfalls Eiterungen hätte beobachten müssen. Man ist daher wohl gezwungen, die bei Einspritzung von Chininhydrochloridlösung beobachteten aseptischen Eiterungen so zu erklären, daß man annimmt, die Salzsäure des Chininhydrochlorids wirke hier als freie Säure. Bei den Versuchen von Schmitz wurde diese freie Säure durch die große Menge zugesetzten Urethans wieder kompensiert.

Nun ist in letzter Zeit namentlich von französischen Forschern[1]) das Chininformiat zu subcutaner Einspritzung bei solchen Personen empfohlen, die eine innerliche (d. h. per os) Verabreichung von Chinin nicht vertragen. Die subcutane Applikation einer Chininformiatlösung soll weder Schmerzen verursachen noch sonst schädlich sein. Ich verwandte daher zu meinen Versuchen ebenfalls das Chininformiat, das ich in Form einer 10%igen wässerigen Lösung einmal subcutan und bei einer anderen Versuchsreihe intramuskulär injizierte. Mehrere Tage nach Abschluß der Versuche wurde der Hund getötet und seziert, und es zeigte sich, daß an den Injektionsstellen weder Eiterbildung noch auch Schwielenbildung oder irgendeine sonstige Veränderung stattgefunden hatte.

Im folgenden führe ich nun die bei der Untersuchung des Harns der mit Chinin behandelten Hunde erhaltenen Resultate tabellarisch auf. Zum Verständnis dieser Tabellen sei noch folgendes bemerkt:

In den ersten Tabellen ist unter „gefundene Chininmenge" das durch Titration bestimmte Chinin aufgeführt. Aus diesen Werten wurde dann unter Berücksichtigung der ganzen vom Hund an dem betreffenden Tage gelassenen Menge Harn und der zur Untersuchung verwandten Harnmenge die Menge des gesamten ausgeschiedenen Chinins berechnet. In den zweiten Tabellen ist zuerst das Chinin aufgeführt, das an dem Tage

[1]) Catillon, Med. Klinik 1905, 1264. — Hirtz et Claisse, Semaine médicale 1906, Nr. 4, S. 45, beides zitiert nach Mercks Jahresbericht für 1905, 5, und für 1906, 8.

gegeben war, währenddessen der Harn von dem Hunde gelassen wurde. Durch Division dieser gegebenen Chininmenge in die wiedergefundene Chininmenge wurde ermittelt, wieviel Prozent der eingegebenen Chininmenge durch den Harn jeweilig zur Ausscheidung gelangt war.

Einige Male hatten die Hunde gleich nach der Mahlzeit gebrochen. Da wohl anzunehmen ist, daß sie dabei das gesamte ihnen mit dem letzten Futter einverleibte Chinin wieder ausgebrochen hatten, so habe ich als an diesem Tage eingegeben nur das mit der nicht ausgebrochenen Mahlzeit verabreichte Chinin aufgeführt.

Nach Beendigung der Fütterungsversuche wurde der Harn noch einige Tage weiter untersucht. Die hierbei gefundenen Chininmengen wurden nun auf die letzte eingegebene Tagesmenge Chinin berechnet, so daß also hier die Bezeichnung „% der Tagesmenge" sich auf die Chininmenge des letzten Tages bezieht, an denen überhaupt Chinin gegeben wurde.

Tabelle Ia.

Hund 1.

Datum	Produzierte Harnmenge	Untersuchte Harnmenge	Verbrauchte ccm n/10-KOH	Gefundene Chininmenge	Ausgeschiedene Chininmenge
19. VIII.	400	300	0,25	0,00405	0,00540
20. VIII.	250	250	0,50	0,00810	0,00810
21. VIII.	350	350	1,3	0,02106	0,02106
22. VIII.	850	400	0,65	0,01053	0,02238
23. VIII.	475	400	0,90	0,01457	0,01731
24. VIII.	75	75	0,75	0,01215	0,01215
25. VIII.	300	300	1,15	0,01863	0,01863
26. VIII.	650	400	2,4	0,03888	0,06317
27. VIII.	170	170	0,25	0,00405	0,00405
28. VIII.	350	350	2,4	0,03888	0,03888
29. VIII.	920	400	2,0	0,03240	0,07450
30. VIII.	460	400	1,25	0,02025	0,02329
31. VIII.	150	150	2,0	0,03240	0,03240
1. IX.	460	400	3,4	0,05508	0,06334
2. IX.	445	400	4,9	0,07938	0,08831
3. IX.	280	280	2,5	0,04050	0,04050
4. IX.	375	375	0,4	0,00648	0,00648
5. IX.	400	400	2,9	0,04698	0,04698
6. IX.	175	175	3,25	0,05264	0,05264
7. IX.	580	400	1,75	0,02835	0,04110
8. IX.	480	400	2,0	0,03240	0,03887
9. IX.	340	340	4,4	0,07129	0,07129
10. IX.	410	400	1,1	0,01782	0,01827
11. IX.	260	260	0,3	0,00486	0,00486
12. IX.	510	400	0,05	0,00081	0,00103

Tabelle Ib.
Hund I.

Datum	Am Tage vorher		Gesamtmenge		Wiedergefundenes Chinin	% der Tagesmenge	Gesamtmenge wiedergefunden	% der Gesamtmenge
	Chininhydrochlorid	= Chininum purum	Chininhydrochlorid	= Chininum purum				
19. VIII.	2 × 0,25	0,408	0,5	0,408	0,0054	1,29	0,0054	1,29
20. VIII.	2 × 0,25	0,408	1,0	0,817	0,0081	1,98	0,0135	1,65
21. VIII.	2 × 0,25	0,408	1,5	1,226	0,0211	5,15	0,0346	2,82
22. VIII.	2 × 0,25	0,408	2,0	1,634	0,0224	5,47	0,0569	3,48
23. VIII.	1 × 0,25	0,204	2,25	1,839	0,0173	8,47	0,0743	4,04
24. VIII.	2 × 0,25	0,408	2,75	2,247	0,0122	2,97	0,0864	3,84
25. VIII.	2 × 0,25	0,408	3,25	2,656	0,0186	4,56	0,1050	3,95
26. VIII.	2 × 0,25	0,408	3,75	3,063	0,0632	15,10	0,1681	5,49
27. VIII.	2 × 0,25	0,408	4,25	3,473	0,0041	0,99	0,1722	4,96
28. VIII.	2 × 0,25	0,408	4,75	3,882	0,0389	9,50	0,2110	5,44
29. VIII.	3 × 0,25	0,613	5,50	4,494	0,0745	12,15	0,2855	6,35
30. VIII.	1 × 0,25	0,204	5,75	4,699	0,0233	11,40	0,3088	6,57
31. VIII.	3 × 0,25	0,613	6,50	5,311	0,0324	5,28	0,3411	6,42
1. IX.	3 × 0,25	0,613	7,25	5,924	0,0633	10,33	0,4044	6,83
2. IX.	3 × 0,25	0,613	8,00	6,539	0,0883	14,41	0,4927	7,54
3. IX.	3 × 0,25	0,613	8,75	7,150	0,0405	6,61	0,5332	7,46
4. IX.	2 × 0,25	0,408	9,25	7,558	0,0065	1,59	0,5397	7,14
5. IX.	3 × 0,25	0,613	10,00	8,172	0,0470	7,65	0,5867	7,18
6. IX.	2 × 0,25	0,408	10,50	8,580	0,0526	12,88	0,6393	7,45
7. IX.	1 × 0,25	0,204	10,75	8,786	0,0411	20,12	0,6804	7,74
8. IX.	3 × 0,25	0,613	11,50	9,397	0,0389	6,34	0,7193	7,65
9. IX.	4 × 0,25	0,817	12,50	10,210	0,0713	8,72	0,7906	7,76
10. IX.	—	—	12,50	10,210	0,0183	2,24	0,8088	7,92
11. IX.	—	—	12,50	10,210	0,0049	0,60	0,8137	7,97
12. IX.	—	—	12,50	10,210	0,0010	0,12	0,8147	7,98

Da es nun nicht zu vermeiden war, daß der Hund gleich nach dem Wechseln der Auffangegefäße noch eine Portion Harn ließ, die also eigentlich noch zu der Menge des vorigen Tages gehörte, so wurde, um eine größere Gleichmäßigkeit der Resultate zu erzielen, in anderen Kolumnen noch durch Addition der einzelnen Gaben bzw. wiedergefundenen Chininmengen und Division dieser Zahlen festgestellt, wieviel Prozent das gesamte bis zu dem betreffenden Tage ausgeschiedene Chinin von dem gesamten bis zum Tage eingegebenen Chinin ausmachte.

Die Tabelle über das durch den Kot ausgeschiedene, also nicht resorbierte Chinin ist gerade so berechnet und wohl ohne weiteres verständlich.

Aus diesen Tabellen ersieht man zunächst, daß bei Eingabe von Chinin, sei es nun per os, subcutan oder intramuskulär, und sei es in Form des Hydrochlorids, des Formiates oder

des Kohlensäureesters, des Aristochins, stets eine beträchtliche Menge des Chinins als solches unverändert im Harn wieder erscheint.

Hund 1 erhielt innerhalb 22 Tagen 12,50 Chininhydrochlorid, entsprechend 10,21 Chininum purum, und schied während dieser Zeit aus 0,7906 Chinin, entsprechend 7,76% der gesamten eingegebenen Chininmenge. In den folgenden 3 Tagen schied er zusammen noch 0,0242 Chinin aus, also im ganzen 0,8147 g, das sind 7,98% der Gesamtmenge.

Auf die jeweilige Tagesdosis berechnet, variierten die Chininausscheidungen zwischen 0,99% und 20,12% und betrugen im Mittel 7,82%. Die starken Schwankungen in den Chininausscheidungen haben ihren Grund teilweise in den schwankenden Harnausscheidungen, teilweise in den wechselnden Tagesdosen Chinin, die dem Hunde einverleibt werden konnten. So z. B. entspricht der geringen Harnmenge von 170 ccm am 27. VIII. auch die niedrige Menge ausgeschiedenen Chinins von 0,00405 g und der großen Harnmenge von 580 ccm am 7. IX. die ver-

Tabelle IIa.

Hund 2.

Datum	Produzierte Harnmenge	Untersuchte Harnmenge	Verbrauchte ccm n/10-KOH	Gefundene Chininmenge	Ausgeschiedene Chininmenge
19. VIII.	773	300	0,75	0,01210	0,03131
20. VIII.	705	400	1,25	0,02025	0,03569
21. VIII.	565	300	0,9	0,01457	0,02744
22. VIII.	590	400	1,9	0,03078	0,04540
23. VIII.	800	400	0,75	0,01210	0,02420
24. VIII.	675	400	1,4	0,02268	0,03402
25. VIII.	600	400	1,6	0,02592	0,03888
26. VIII.	650	400	1,5	0,02430	0,03949
27. VIII.	700	400	2,0	0,03240	0,05669
28. VIII.	435	400	3,5	0,05671	0,06166
29. VIII.	475	400	1,75	0,02834	0,03366
30. VIII.	175	175	0,9	0,01457	0,01457
31. VIII.	340	340	1,9	0,03078	0,03078
1. IX.	730	400	2,0	0,03240	0,05913
2. IX.	475	400	0,75	0,01210	0,01443
3. IX.	475	400	1,5	0,02430	0,02885
4. IX.	580	400	2,1	0,03402	0,04932
5. IX.	685	400	1,25	0,02025	0,03467
6. IX.	375	375	0,4	0,00648	0,00648
7. IX.	610	400	0,25	0,00400	0,00600
8. IX.	550	400	0,15	0,00240	0,00330

Tabelle IIb.

Hund 2.

Datum	Am Tage vorher		Gesamtmenge		Wiedergefundenes Chinin	% der Tagesdosis	Gesamtmenge wiedergefunden	% der Gesamtmenge
	Chininhydrochlorid	= Chininum purum	Chininhydrochlorid	= Chininum purum				
19. VIII.	2 × 0,25	0,408	0,5	0,408	0,0313	7,66	0,0313	7,66
20. VIII.	2 × 0,25	0,408	1,0	0,817	0,0357	8,74	0,0670	8,20
21. VIII.	2 × 0,25	0,408	1,5	1,226	0,0274	6,72	0,0944	7,70
22. VIII.	2 × 0,25	0,408	2,0	1,634	0,0454	11,11	0,1398	8,56
23. VIII.	—	—	2,0	1,634	0,0242	5,92	0,1640	10,03
24. VIII.	2 × 0,25	0,408	2,50	2,043	0,0340	8,33	0,1981	9,92
25. VIII.	2 × 0,25	0,408	3,00	2,451	0,0389	9,52	0,2369	9,44
26. VIII.	2 × 0,25	0,408	3,50	2,861	0,0395	9,67	0,2764	9,66
27. VIII.	2 × 0,25	0,408	4,00	3,269	0,0567	13,88	0,3331	10,19
28. VIII.	× 0,25	0,408	4,50	3,677	0,0617	15,09	0,3948	10,74
29. VIII.	3 × 0,25	0,613	5,25	4,290	0,0337	5,49	0,4284	9,98
30. VIII.	—	—	5,25	4,290	0,0146	2,38	0,4431	10,33
31. VIII.	2 × 0,25	0,408	5,75	4,699	0,0308	7,53	0,4739	10,09
1. IX.	2 × 0,25	0,408	6,25	5,107	0,0591	14,47	0,5330	10,43
2. IX.	1 × 0,25	0,204	6,50	5,311	0,0144	8,89	0,5474	10,30
3. IX.	3 × 0,25	0,613	7,25	5,924	0,0289	4,71	0,5763	9,73
4. IX.	—	—	7,25	5,924	0,0493	8,05	0,6256	10,56
5. IX.	1 × 0,25	0,204	7,50	6,130	0,0347	16,97	0,6603	10,76
6. IX.	—	—	7,50	6,130	0,0065	0,32	0,6668	10,87
7. IX.	—	—	7,50	6,130	0,0060	0,29	0,6728	10,98
8. IX.	—	—	7,50	6,130	0,0033	0,16	0,6761	11,03

hältnismäßig hohe ausgeschiedene Chininmenge von 0,0411 g, obgleich an diesem letzten Tage nur 0,204 g Chininum purum gegeben war. Hier wirkten eben noch die Chiningaben der vorhergehenden Tage auf die Ausscheidung nachträglich ein.

Hund 2 erhielt an 15 Tagen 7,50 g Chininhydrochlorid, entsprechend 6,13 g Chininum purum und schied während dieser Zeit aus 0,6603 g, entsprechend 10,76 % der gesamten eingegebenen Chininmenge. In den folgenden 3 Tagen schied er zusammen noch 0,0158 g Chinin aus, also im ganzen 0,6761 g, das sind 11,03 % der Gesamtmenge.

Auf die jeweilige Tagesdosis berechnet, variierten die Chininausscheidungen zwischen 4,71 % und 16,97 % und betrugen im Mittel 9,30 %. Hierzu muß bemerkt werden, daß die in der Tabelle noch mit enthaltenen Zahlen von den Tagen, an denen der Hund kein Chinin genommen hatte, für die Berechnung des Minimums-Maximums und des Mittelwertes natürlich ausgeschieden sind.

Tabelle IIIa.

Hund 3 (Versuche mit Chininhydrochlorid).

Datum	Produzierte Harnmenge	Untersuchte Harnmenge	Verbrauchte ccm $^n/_{10}$-KOH	Gefundene Chininmenge	Ausgeschiedene Chininmenge
21. IX.	500	400	2,1	0,0340	0,0425
22. IX.	460	400	2,3	0,0372	0,0428
23. IX.	350	350	2,7	0,0438	0,0438
24. IX.	280	280	2,0	0,0324	0,0324
25. IX.	210	210	0,5	0,0081	0,0081
26. IX.	430	400	2,5	0,0405	0,0435[1])
27. IX.	300	300	5,2	0,0842	0,0842
28. IX.	400	400	4,1	0,0664	0,0664
29. IX.	380	380	3,7	0,0599	0,0599
30. IX.	480	400	1,0	0,0162	0,0194
1. X.	420	400	0,2	0,0032	0,0034
2. X.	240	240	0,1	0,0016	0,0016
3. X.	210	210	—	—	—

[1]) Hund hat gebrochen.

Tabelle IIIb.

Hund 3 (Versuche mit Chininhydrochlorid).

Datum	Am Tage vorher		Gesamtmenge		Wiedergefundenes Chinin	% der Tagesdosis	Gesamtmenge wiedergefunden	% der Gesamtmenge
	Chininhydrochlorid	= Chininum purum	Chininhydrochlorid	= Chininum purum				
21. IX.	2 × 0,25	0,408	0,5	0,408	0,0425	10,42	0,0425	10,42
22. IX.	2 × 0,25	0,408	1,0	0,817	0,0428	10,49	0,0853	10,44
23. IX.	2 × 0,25	0,408	1,5	1,225	0,0438	10,74	0,1291	10,54
24. IX.	1 × 0,5	0,408	2,0	1,634	0,0324	7,94	0,1615	9,88
25. IX.	—	—	2,0	1,634	0,0081	1,98	0,1696	10,38
26. IX.	1 × 0,5[2])	0,408	2,5	2,042	0,0435	10,66	0,2131	10,44
27. IX.	2 × 0,5	0,817	3,5	2,859	0,0842	10,32	0,2973	10,40
28. IX.	2 × 0,5	0,817	4,5	3,676	0,0664	8,14	0,3637	9,89
29. IX.	2 × 0,5	0,817	5,5	4,493	0,0599	7,34	0,4236	9,43
30. IX.	—	—	5,5	4,493	0,0194	2,38	0,4430	9,86
1. X.	—	—	5,5	4,493	0,0034	0,42	0,4464	9,94
2. X.	—	—	5,5	4,493	0,0016	0,20	0,4480	9,97
3. X.	—	—	5,5	4,493	—	—	0,4480	9,97

[2]) Gegeben war die doppelte Menge, doch wurde die Hälfte wieder ausgebrochen.

Hund 3 erhielt vom 21. IX. bis zum 29. IX. an 8 Tagen im ganzen 5,5 g Chininhydrochlorid, entsprechend 4,493 g Chininum purum, und schied während dieser Zeit aus 0,4236 g Chinin, entsprechend 9,43 % der gesamten eingegebenen Chininmenge. In den folgenden 3 Tagen schied er insgesamt noch 0,0244 g Chinin aus, also im ganzen 0,4480 g, das sind 9,97 % der Gesamtmenge.

Auf die jeweilige Tagesdosis berechnet, variierten die Chininausscheidungen zwischen 7,34% und 10,74% und betrugen im Mittel 9,51%. Die Chininausscheidungen waren also bei diesem Hunde viel gleichmäßiger als bei den beiden anderen.

Dagegen klingt die Chininausscheidung nach dem Aufhören der Chininfütterung bei allen 3 Hunden ganz gleichmäßig ab; sie beträgt am Tage nach Beendigung der Versuche 2,24%, bzw. 0,32% und 2,38% der letzten Tagesdosis, fällt am zweiten Tage auf 0,60%, bzw. 0,29% und 0,42% und beträgt am dritten Tage nur noch 0,12%, bzw. 0,16% und 0,20%. Am vierten Tage war gar kein Chinin mehr im Harn nachzuweisen.

Etwas anders gestaltet sich die Chininausscheidung, wenn man statt des leicht löslichen und infolgedessen auch leicht resorbierbaren Hydrochlorids den schwer löslichen und erst allmählich resorbierbaren Kohlensäureester des Chinins, das Aristochin, zu den Versuchen verwendet.

Hund 3 erhielt vom 9. IX. bis zum 15. IX. an 7 Tagen 6,25 g Aristochin, entsprechend 6,00 g Chininum purum. Er schied während dieser Zeit 0,4553 g Chinin aus, entsprechend 7,58% der gesamten eingegebenen Menge. In den folgenden 3 Tagen schied er noch 0,0956 g und am vierten Tage sogar immer noch 0,0162 g, also insgesamt noch 0,1118 g Chinin aus. Die gesamte ausgeschiedene Menge betrug also 0,5671 g, das sind 9,44% der gesamten eingegebenen Menge.

Tabelle IIIc.

Hund 3 (Versuche mit Aristochin).

Datum	Produzierte Harnmenge	Untersuchte Harnmenge	Verbrauchte ccm n/10-KOH	Gefundene Chininmenge	Ausgeschiedene Chininmenge
9. IX.	345	345	2,9	0,0470	0,0470
10. IX.	355	355	2,9	0,0470	0,0470
11. IX.	300	300	2,9	0,0470	0,0470
12. IX.	430	400	3,8	0,0616	0,0662
13. IX.	500	400	5,1	0,0826	0,1033
14. IX.	280	280	4,4	0,0713	0,0713[1])
15. IX.	320	320	4,6	0,0745	0,0745
16. IX.	300	300	3,0	0,0486	0,0486
17. IX.	290	290	2,0	0,0324	0,0324
18. IX.	250	250	0,9	0,0146	0,0146
19. IX.	190	190	1,0	0,0162	0,0162

[1]) Hund hat gebrochen.

Tabelle IIId.

Hund 3 (Versuche mit Aristochin).

Datum	Am Tage vorher		Gesamtmenge		Wiedergefundenes Chinin	% der Tagesdosis	Gesamtmenge wiedergefunden	% der Gesamtmenge
	Aristochin	= Chininum purum	Aristochin	= Chininum purum				
9. IX.	2×0,5	0,961	1,0	0,961	0,0470	4,89	0,0470	4,89
10. IX.	2×0,5	0,961	2,0	1,923	0,0470	4,89	0,0940	4,89
11. IX.	2×0,5	0,961	3,0	2,884	0,0470	4,89	0,1410	4,89
12. IX.	2×0,5	0,961	4,0	3,846	0,0662	6,89	0,2072	5,39
13. IX.	2×0,5	0,961	5,0	4,805	0,1033	10,75	0,3105	6,46
14. IX.	1×0,75[1]	0,721	5,75	5,526	0,0713	9,89	0,3818	6,91
15. IX.	1×0,5	0,480	6,25	6,000	0,0745	15,52	0,4553	7,58
16. IX.	—	—	6,25	6,000	0,0486	10,13	0,5039	8,39
17. IX.	—	—	6,25	6,000	0,0324	6,75	0,5363	8,93
18. IX.	—	—	6,25	6,000	0,0146	3,04	0,5509	9,17
19. IX.	—	—	6,25	6,000	0,0162	3,38	0,5671	9,44

[1]) Gegeben war die doppelte Menge Chinin.

Auf die jeweilige Tagesdosis berechnet, variierten die Chininausscheidungen zwischen 4,89% am ersten Tage und 15,52% am letzten Tage des Versuches, und zwar nahm die Ausscheidung vollständig gleichmäßig vom ersten bis zum letzten Tage zu.

Am Tage nach Beendigung der Versuche wurden noch 10,13%, am zweiten Tage 6,75%, und selbst am dritten und vierten Tage noch 3,04 bzw. 3,38% der letzten Tagesdosis ausgeschieden.

Vergleicht man hiermit die Ausscheidungen nach Aufnahme von Chininhydrochlorid, die bereits am zweiten Tage nach Beendigung der Versuche nur noch wenige Zehntel Prozent betragen, so fällt der Unterschied wohl sehr stark auf.

Diese Verschiedenheit in der Ausscheidung des Chinins nach Hydrochlorid- bzw. Aristochinaufnahme scheint mir nun dadurch bedingt zu sein, daß das Hydrochlorid als leicht lösliches Salz sofort in die Blutbahn aufgenommen wird und, da es dort natürlich sogleich seine volle Wirkung entfaltet, vom Körper auch sofort ausgeschieden wird, während das Aristochin im nicht gespaltenen Zustand keine Wirkung entfaltet und erst entsprechend dem Grad seiner erfolgten Spaltung in Chinin zur Ausscheidung gelangt. Da diese Ausscheidung über mehrere Tage anhält, so darf man auch wohl annehmen, daß sich das Aristochin so lange im ungespaltenen Zustande im Körper er-

hält, und weiter, daß es also auch erst allmählich seine Wirkung entfaltet.

Für die Therapie würde sich hieraus folgern lassen, daß man zur Erzielung einer schnell eintretenden vollen Chininwirkung das Hydrochlorid verwenden muß, daß man aber das Aristochin oder einen ähnlichen schwer löslichen Chininester anwenden muß, wenn man über mehrere Tage hin eine gleichmäßige Chininwirkung hervorrufen will.

Hund 4 und 5 erhielten das Chinin in Gestalt des Formiates intramuskulär bzw. subcutan, und zwar beide an zwei Tagen täglich je 1 g Chininformiat, zusammen also je 2 g Chininformiat entsprechend 1,751 g Chinimum purum.

Tabelle IVa.

Hund 4 (intramuskuläre Injektion).

Datum	Produzierte Harnmenge	Untersuchte Harnmenge	Verbrauchte ccm $^{n}/_{10}$-KOH	Gefundene Chininmenge	Ausgeschiedene Chininmenge
13.XII.	230	230	2,1	0,03402	0,03402
14.XII.	540	540	2,7	0,04374	0,04374
15.XII.	450	450	0,2	0,00324	0,00324
16.XII.	330	330	0,07	0,00113	0,00113

Tabelle IVb.

Hund 4 (intramuskuläre Injektion).

Datum	Am Tage vorher: Chininformiat	Am Tage vorher: = Chin. purum	Gesamtmenge: Chininformiat	Gesamtmenge: = Chin. purum	Wiedergefundenes Chinin	% der Tagesdosis	Gesamtmenge wiedergefunden	% der Gesamtmenge
13.XII.	1,0	0,8756	1,0	0,8756	0,0340	3,886	0,0340	3,89
14.XII.	1,0	0,8756	2,0	1,7512	0,0437	4,996	0,0777	4,45
15.XII.	—	—	2,0	1,7512	0,0032	0,370	0,0809	4,62
16.XII.	—	—	2,0	1,7512	0,0011	0,129	0,0820	4,68

Hund 4, der die Injektion intramuskulär erhielt, schied in diesem Zeitraum 0,0777 g Chinin, daß sind 4,45 % der Gesamtmenge, aus. Nach Beendigung der Einspritzungen betrug am folgenden und übernächsten Tage die Ausscheidung nur noch wenige Milligramm, und zwar 0,0032 und 0,0011 g, so daß im ganzen 0,0820 g Chinin, das sind 4,68 % der Gesamtmenge, wieder zur Ausscheidung kamen.

Tabelle Va.

Hund 5 (subcutane Injektion).

Datum	Produzierte Harnmenge	Untersuchte Harnmenge	Verbrauchte ccm $^n/_{10}$-KOH	Gefundene Chininmenge	Ausgeschiedene Chininmenge
14.XII.	350	350	1,3	0,02106	0,02106
15.XII.	210	210	2,4	0,03888	0,03888
16.XII.	450	450	0,7	0,01134	0,01134
16.XII.	240	240	0,2	0,00324	0,00324

Tabelle Vb.

Hund 5 (subcutane Injektion).

Datum	Am Tage vorher: Chininformiat	Am Tage vorher: = Chin. purum	Gesamtmenge: Chininformiat	Gesamtmenge: = Chin. purum	Wiedergefundenes Chinin	% der Tagesdosis	Gesamtmenge wiedergefunden	% der Gesamtmenge
14.XII.	1,0	0,8756	1,0	0,8756	0,0211	2,41	0,0211	2,41
15.XII.	1,0	0,8756	2,0	1,7512	0,0389	4,44	0,0600	3,43
16.XII.	—	—	2,0	1,7512	0,0113	1,29	0,0713	4,07
17.XII.	—	—	2,0	1,7512	0,0032	0,37	0,0745	4,27

Hund 5 erhielt die Injektion subcutan und schied in den zwei Tagen 0,0600 g Chinin, das sind 3,43% der Gesamtmenge, aus. Die an den folgenden Tagen erfolgten Ausscheidungen waren hier etwas höher als nach intramuskulärer Einspritzung und betrugen 1,29 bzw. 0,37% der letzten Tagesmenge. Im ganzen wurden also hier 0,0745 g Chinin, das sind 4,27% der Gesamtmenge, wieder ausgeschieden.

Meine Versuche haben also gezeigt, daß, geradeso wie Schmitz dies bei seinen Untersuchungen beim Menschen gefunden hat, von dem per os eingegebenen Chinin ein bedeutend höherer Prozentsatz unverändert durch den Harn ausgeschieden wird als von dem subcutan oder intramuskulär injizierten Chinin.

Weiter aber zeigen meine Versuche, daß bei intramuskulärer Einverleibung eine noch schnellere Ausscheidung und folglich auch Resorption eintritt als bei subcutaner Injektion. Man kann daher für die Therapie daraus folgern, daß zur Erzielung einer möglichst sofortigen Wirkung ein lösliches Chininsalz intramuskulär einzuspritzen ist. Allerdings dürfte der intramuskulären Injektion die intravenöse wohl noch an Schnelligkeit der Wirkung überlegen sein, doch habe ich dies, als über den Rahmen der Arbeit hinausgehend, nicht weiter untersucht.

Es mag hier noch angeführt werden, daß der Hund 4 in der Nacht nach der ersten Injektion von 1 g Chininformiat, die er um $6^1/_2$ Uhr abends erhalten hatte, stark gebrochen hat. Dieses dürfte wohl darauf hindeuten, daß das Chinin geradeso wie das Morphin auch nach Injektionen in die Muskulatur bzw. unter die Haut wieder in den Magen ausgeschieden wird. Leider war das Erbrochene vom Laboratoriumsdiener sofort beseitigt, so daß der Chininnachweis darin nicht mehr geführt werden konnte.

Vergleicht man nun die von mir gefundenen Werte für die Chininausscheidung durch den Harn beim Hund mit den früheren beim Menschen erhaltenen Angaben von Schmitz, so zeigt sich, daß der Hund bedeutend weniger Chinin ausscheidet als der Mensch. Während der Mensch bei innerlicher Darreichung 20 bis 30% des eingenommenen Chinins durch den Harn unverändert wieder ausscheidet, bewegen sich die Chininausscheidungen nach innerlicher Darreichung beim Hund zwischen 7 und 11%. Ebenso beträgt die Ausscheidung des Chinins nach subcutaner Injektion beim Menschen 11,7 bis 21,1%, beim Hund dagegen nur etwa 4%. Der Hund muß also befähigt sein, das Chinin viel vollständiger und leichter zu zerstören als der Mensch.

Zuletzt seien auch noch die wenigen Versuche erwähnt, die ich bei Hund 3 angestellt habe, um das eventuell mit den Faeces als nicht resorbiert wieder abgeschiedene Chinin zu bestimmen, deren Resultate auf der letzten Tabelle verzeichnet sind.

Tabelle VI.

Hund 3 (Untersuchung der Faeces).

Datum	Am Tage vorher		Im Harn		Produzierte Kotmenge	Verbrauchte ccm $^n/_{10}$-KOH	Ausgeschiedenes Chinin	% der Tagesmenge
	Aristochin bzw. Chinin. muriatic.	= Chin. purum	wiedergefunden Chinin	% der Tagesmenge				
12.XII.	1,0	0,961	0,0662	6,89	25	2,0	0,0356	3,70
13.XII.	1,0	0,961	0,1033	10,75	90	7,7	0,1247	7,59
14.XII.	0,75	0,721	0,0713	9,89				
23.XII.	0,5	0,409	0,0438	10,74	125	2,2	0,0324	7,92
24.XII.	0,5	0,409	0,0324	7,94	55	2,8	0,0454	11,10
27.XII.	1,0	0,817	0,0842	10,32	45	1,0	0,0162	1,98
28.XII.	1,0	0,817	0,0664	8,14	60	0,9	0,0146	1,79
29.XII.	1,0	0,817	0,0599	7,34	80	0,6	0,0097	1,18
30.XII.	—	—	0,0194	2,38	50	0,6	0,0097	1,18

Man ersieht aus ihnen, daß mit den Faeces im allgemeinen nur sehr wenig Chinin zur Ausscheidung gelangt. Bei den acht ausgeführten Bestimmungen schwankten die erhaltenen Werte zwischen 1,18 und 11,1 %, berechnet auf die jeweiligen Tagesdosen, und betrugen im Mittel 4,56 %. Der Befund von Schmitz, der im Kot eines Chininpatienten nur qualitativ geringe Spuren von Chinin nachweisen konnte, ist vielleicht auf die von Schmitz angewandte mangelhafte Methode zurückzuführen. Jedenfalls möchte ich auf Grund des geringen Materials noch nicht behaupten, daß der Hund nach Chinindarreichung größere Mengen Chinin mit den Faeces ausscheidet als der Mensch.

Es bleibt mir nun noch übrig, den Nachweis zu führen, daß dasjenige, was ich in allen den bislang aufgeführten Versuchen als Chinin titriert und bestimmt habe, auch wirklich Chinin gewesen ist. Eigentlich hätte ja dieser Beweis vorher erbracht werden müssen, doch war dies aus dem Grunde unmöglich, weil ich dann erst vor den Reihen der quantitativen Untersuchungen mindestens eine längere Reihe qualitativer Versuche hätte vornehmen müssen, was eine unnötige Mehrarbeit verursacht hätte.

Ich verfuhr vielmehr in der Weise, daß ich die bei den quantitativen Bestimmungen erhaltenen titrierten Flüssigkeiten, die das Chinin in alkoholischer Lösung neben etwas Natriumchlorid und Indicatorfarbstoff enthielten, sammelte, mit Salzsäure ansäuerte und eindampfte. Der Rückstand wurde mit wenig Wasser aufgenommen, die Lösung vom hierbei ausgeschiedenen blauen Farbstoff abfiltriert, mit Natronlauge alkalisch gemacht und mit Chloroformäther ausgeschüttelt. Nach dem Abdestillieren des Chloroformäthers verblieb das Chinin in Form eines sehr wenig gefärbten klaren Firnisses und wurde so zu den qualitativen Reaktionen wie auch zur Herstellung des Platindoppelsalzes und des Herapathits verwandt.

Die oben angeführten qualitativen Reaktionen:

1. Fluorescenz der sauren schwefelsauren Lösungen,
2. Trübung der sauren wässerigen Lösung beim Alkalisieren,
3. Thalleiochinreaktion,
4. Erytrochinreaktion

traten sämtlich bei allen Portionen ein.

Zur Herstellung des Platindoppelsalzes verfuhr ich folgendermaßen:

0,5 g Chininhydrochlorid wurden in 20 ccm $^n/_{10}$-Salzsäure und 80 ccm Wasser gelöst, auf dem Wasserbade erwärmt, heiß mit 7 ccm einer 10%igen Platinchloridlösung versetzt, heiß filtriert und erkalten gelassen. Nach 24 Stunden hatte sich das Platindoppelsalz in Form eines rein citronengelben, feinkrystallinischen Niederschlages am Boden der Schale abgesetzt. Der Niederschlag wurde abfiltriert, schnell mit kaltem Wasser ausgewaschen und zwischen Filtrierpapier an der Luft getrocknet.

Ich führte diesen Versuch erst mit 0,5 g reinem Chininhydrochlorid aus und stellte mir dann das Platindoppelsalz auch aus den gewogenen Rückständen von den Titrationen unter Berücksichtigung der oben angegebenen Mengenverhältnisse von Chinin, $^n/_{10}$-Salzsäure, Wasser und Platinchlorid her.

Nach Angaben von Skraup[1]) enthält lufttrockenes Chininchloroplatinat 1 Mol. Krystallwasser, das bereits bei 98° fortgeht, besitzt also die Formel:

$$C_{20}H_{24}N_2O_2PtCl_6 + 1\,aq$$

mit 2,39% Wasser.

Bei den Versuchen der Krystallwasserbestimmung erhielt ich folgende Werte:

1. Platindoppelsalz aus reinem Chininhydrochlorid:

0,4030 g lufttrockenes Platindoppelsalz verloren bei 110° getrocknet 0,0070 g = 1,74% Wasser.

2. Platindoppelsalz aus Chinin, im Harn von Hund 1 ausgeschieden:

0,4210 g lufttrockenes Platindoppelsalz verloren bei 110° getrocknet 0,0125 = 2,97% Wasser.

3. Platindoppelsalz aus Chinin, im Harn von Hund 2 ausgeschieden:

0,4450 g lufttrockenes Platindoppelsalz verloren bei 110° getrocknet 0,0190 g = 4,27% Wasser.

4. Platindoppelsalz aus Chinin, im Harn von Hund 3 ausgeschieden:

0,2220 g lufttrockenes Platindoppelsalz verloren bei 110° getrocknet 0,0055 g = 2,48% Wasser.

---

[1]) Skraup, Liebigs Ann. 199, 347, 1879.

5. Platindoppelsalz aus Chinin, im Kot von Hund 3 ausgeschieden:

0,1065 g lufttrockenes Platindoppelsalz verloren bei 110° getrocknet 0,0045 g = 4,23% Wasser.

Die Wasserbestimmung konnte also nicht zur Charakterisierung verwandt werden.

Zu den durch Verbrennen und Glühen gewonnenen Platinbestimmungen verwandte ich daher das bei 110° getrocknete Platindoppelsalz und erhielt dabei folgende Werte:

1. Platindoppelsalz aus reinem Chininhydrochlorid:

0,3900 g wasserfreies Platindoppelsalz hinterließen 0,1040 g metallisches Platin = 26,60% Platin, berechnet 26,52% Platin.

2. Platindoppelsalz aus Chinin, im Harn von Hund 1 ausgeschieden:

0,3810 g wasserfreies Platindoppelsalz hinterließen 0,1015 g metallisches Platin = 26,64% Platin, berechnet 26,52% Platin.

3. Platindoppelsalz aus Chinin, im Harn von Hund 2 ausgeschieden:

0,4230 g wasserfreies Platindoppelsalz hinterließen 0,1110 g metallisches Platin = 26,24% Platin, berechnet 26,52% Platin.

4. Platindoppelselz aus Chinin, im Harn von Hund 3 ausgeschieden:

0,2140 g wasserfreies Platindoppelsalz hinterließen 0,0565 g metallisches Platin = 26,40% Platin, berechnet 26,52% Platin.

5. Platindoppelsalz aus Chinin im Kot von Hund 3 ausgeschieden:

0,1030 g wasserfreies Platindoppelsalz hinterließen 0,0270 g metallisches Platin = 26,83% Platin, berechnet 26,52% Platin.

Aus diesen Analysenresultaten, die alle gut auf die Formel $C_{20}H_{24}N_2O_2PtCl_6$ stimmen, darf im Verein mit den oben angeführten qualitativen charakteristischen Reaktionen wohl mit aller Sicherheit geschlossen werden, daß die von den Hunden ausgeschiedene und von mir als Chinin titrierte Substanz tatsächlich Chinin war.

Da mir von den Ausscheidungen der Hunde 1 und 2 noch eine geringe Menge Chinin zur Verfügung stand, so benutzte ich dieses Chinin zur Herstellung von Herapathit. Zur Kontrolle wurde auch Herapathit aus reinem Chinin dargestellt

nach der Vorschrift von Host-Madsen[1]), indem ich eine alkoholische Chininlösung mit einer Mischung versetzte, die aus 1 Teil Jod, 1 Teil 50%iger Jodwasserstoffsäure, 0,8 Teilen Schwefelsäure und 50 Teilen 70%igem Alkohol bestand, und zwar löste ich 1 g Chininum purum in der Wärme in 50 g Alkohol und versetzte in der Wärme mit 20 ccm des obigen Reagenses. Es erfolgte sofort ein grünlich schillernder, schwarzer Niederschlag, der abfiltriert, abgesaugt und mit wenig Alkohol nachgewaschen wurde. Der Herapathit aus dem aus Harn wiedergewonnenen Chinin wurde natürlich analog unter Berücksichtigung der entsprechenden Mengenverhältnisse dargestellt.

Sowohl der aus reinem Chinin, wie auch der aus dem wiedergewonnenen Chinin hergestellte Herapathit stellte einen grünlich schillernden, schwarzbraunen Niederschlag dar, der unter dem Mikroskop als dünne, regelmäßige, sechsseitige Täfelchen erschien.

Um nun im Herapathit das Jod titrimetrisch zu bestimmen, verfuhr ich derartig, daß ich den Herapathit in Alkohol suspendierte, mit überschüssiger Thiosulfatlösung versetzte und auf dem Wasserbade erwärmte. Nach dem Erkalten versuchte ich das überschüssige Thiosulfat mit Jodlösung zurückzutitrieren, leider mit negativem Erfolg, da sich hierbei wieder Herapathit bildete und die zugesetzte Stärkelösung keine Blaufärbung zeigte. Sehr glatt aber kam ich zum Ziel, als ich der alkoholischen Flüssigkeit noch Chlorbariumlösung zusetzte. Hierdurch wurde die Schwefelsäure, die zur Bildung des Herapathits nötig ist, gebunden und eine erneute Herapathitfällung war unmöglich. Der Umschlag, der beim Überschuß von Jodlösung mit der Stärke erfolgt, ist allerdings kein rein blauer, sondern mehr ein schmutzig schokoladenbrauner Farbenton, indem sich neben der Jodstärke auch noch ein Niederschlag von jodwasserstoffsaurem Jodchinin bildet. Die Farbänderung ist aber in der durch das Bariumsulfat milchig weiß gefärbten Flüssigkeit sehr gut zu sehen.

Zur Titration des Jods im Herapathit verfuhr ich also folgendermaßen:

Die genau gewogene Menge zerriebenen und bei 110° getrockneten Herapathits (etwa 0,2 bis 0,5 g) wurde mit ca. 10 ccm

[1]) Host-Madsen, Ber. d. Deutsch. pharm. Ges. 1906, 442.

Alkohol, ca. 5 ccm Chlorbariumlösung (10%ig) und genau 10 ccm $^n/_{10}$-Natriumthiosulfatlösung auf dem Wasserbade erwärmt. Darauf ließ ich erkalten, versetzte mit etwas Stärkelösung und titrierte mit $^n/_{10}$-Jodlösung die rein weiße, milchige Flüssigkeit bis zur eben bestehenbleibenden hell schokoladenbraunen Färbung. Die von den 10 ccm $^n/_{10}$-Thiosulfat nach Abzug der verbrauchten Kubikzentimer $^n/_{10}$-Jodlösung verbleibenden Kubikzentimeter $^n/_{10}$-Thiosulfat waren zur Bindung des im Herapathit vorhandenen Jods verbraucht.

Die Herapathit-Titrationen lieferten folgende Werte:

0,4650 g Herapathit aus reinem Chinin verbrauchten 7,7 ccm Thiosulfat = 0,0978 g Jod = 21,3% Jod, berechnet 21,58% Jod.

0,2980 g Herapathit aus reinem Chinin verbrauchten 5,0 ccm $^n/_{10}$-Thiosulfat = 0,0635 g Jod = 21,3% Jod, berechnet 21,58% Jod.

0,2060 g Herapathit aus wiedergewonnenem Chinin aus Harn von Hund 1 und 2 verbrauchten 3,55 ccm $^n/_{10}$-Thiosulfat = 0,045 g Jod = 21,9% Jod, berechnet 21,58% Jod.

Da dem Herapathit im wasserfreien Zustande die Formel $(C_{20}H_{24}N_2O_2)_4\,(H_2SO_4)_3\,(HJ)_2\,J_4$ zukommt, welche Formel einem Jodgehalt von 21,58% entspricht, so stimmt der oben gefundene Wert sehr gut auf Herapathit und ist also auch hiermit die Identität des aus dem Harn wiedergewonnenen Körpers mit Chinin bewiesen.

Schlußbetrachtung.

Durch meine Versuche sind die Angaben von Merkel, der Hund scheide weder mit dem Harn, noch auch mit dem Kot unverändertes Chinin aus, als völlig widerlegt zu betrachten, da es mir wohl in einwandfreier Weise gelungen ist, sowohl im Harn als auch im Kot von Hunden, die Chinin entweder per os oder subcutan oder intramuskulär erhalten hatten, sowohl qualitativ wie auch quantitativ Chinin nachzuweisen und das hierbei wiedergewonnene Chinin in wohlcharakterisierte Verbindungen zu überführen.

Andererseits konnte ich die Angabe von Schmitz, daß die Ausscheidungs des Chinins durch den Harn nach subcutaner Injektion geringer ist als nach der Einverleibung per os, auch für den Hund bestätigen, und außerdem konnte ich diese Angabe noch dahin erweitern, daß die Chininausscheidung am geringsten ist bei intramuskulärer Injektion.

Zusammenfassung der Resultate.

I. Chemischer Teil.

1. In Chininsalzen läßt sich die Säure in alkoholischer Lösung mit alkoholischer Lauge und Poirriers Blau als Indicator so titrieren, als wenn es eine freie Säure wäre.

2. Diese Titrationsmethode läßt sich zur quantitativen Bestimmung von Chinin und den übrigen Chinaalkaloiden verwenden.

3. Beim Eindampfen einer alkoholischen Chininlösung mit überschüssiger Salzsäure unter Zusatz von etwas Kochsalz hinterbleibt das zweisäurige Chininbihydrochlorid der Formel $C_{20}H_{24}N_2O_2(HCl)_2$, und zwar allein, d. h. ohne Beimengung des einsäurigen Salzes und auch ohne freie Salzsäure.

4. Beim Ausschütteln von Harn, sowie von eiweiß- und schleimhaltigen Flüssigkeiten mit organischen Lösungsmitteln wie Chloroform, Äther usw. läßt sich die Emulsionsbildung dadurch vermeiden, daß man in der ursprünglichen wässerigen Flüssigkeit 50 bis 60% Ammoniumsulfat löst.

5. Die Klärung der ätherischen Ausschüttelungsflüssigkeit bei der Bestimmung des Chinins in der Chinarinde, in galenischen Präparaten sowie in Harn- und Faeces-Lösungen läßt sich ausgezeichnet mit Magnesia usta herbeiführen.

6. Die Titration des Jods im Herapathit läßt sich dadurch ermöglichen, daß man den Herapathit mit Thiosulfat in alkoholischer Lösung unter Zusatz von Chlorbarium durch Erwärmen zersetzt und nach dem Erkalten das überschüssige Thiosulfat mit Jodlösung unter Zusatz von Stärkelösung zurücktitriert.

II. Pharmakologischer Teil.

1. Der Hund scheidet einen Teil des ihm auf irgendeine Weise einverleibten Chinins in unveränderter Form mit dem Harn wieder aus.

2. Der Anteil des mit dem Harn ausgeschiedenen Chinins ist beim Hunde geringer als beim Menschen.

3. Der Hund scheidet bei der Applikation per os einen geringen Teil (jedenfalls nicht resorbiertes) Chinin mit dem Kot aus.

4. Die Chininausscheidung mit dem Harn setzt bei Einverleibung eines löslichen Chininsalzes sofort ein, bleibt bei

länger fortgesetztem Chiningebrauch ziemlich gleichmäßig und hört nach Aussetzen des Chiningebrauchs sehr bald auf. Am 4. Tage nach Aussetzen des Chiningebrauches ist das Chinin aus dem Harn und also auch wohl aus dem Körper des Hundes verschwunden.

5. Die Chininausscheidung ist bei innerlicher Darreichung am stärksten, schwächer bei subcutaner Injektion und am schwächsten bei intramuskulärer Injektion. Die Ausscheidung klingt bei den beiden letzten Applikationsarten auch am schnellsten ab.

6. Bei Darreichung von Aristochin setzt die Chininausscheidung langsam ein, um bei fortgesetztem Gebrauch beständig zu steigen. Nach Aussetzen der Aristochingaben dauert die Chininausscheidung noch mehrere Tage zuerst unverändert, dann etwas abgeschwächt fort. Selbst am 4. Tage nach Aussetzen der Aristochingaben wird noch eine ziemlich große Menge Chinin im Harn ausgeschieden.

7. Auch bei subcutaner bzw. intramuskulärer Injektion von größeren Mengen Chinin tritt beim Hunde Erbrechen ein. Es ist daher wohl anzunehmen, daß ähnlich wie beim Morphin ein Teil des Alkaloids wieder in den Magen ausgeschieden wird.

8. Die subcutane wie auch die intramuskuläre Injektion eines Chininsalzes bewirkt keine Eiterung, wenn man entweder eine geeignete Säurekomponente (z. B. Ameisensäure) wählt, oder aber durch Urethan oder dergleichen für ihre Kompensation sorgt.

Lebenslauf.

Geboren am 1. Mai 1870 zu Hötensleben, Provinz Sachsen, als Sohn des Zuckerfabrikdirektors Heinrich Katz, wurde ich, Johannes Louis Julius Katz, lutherisch getauft.

Ich besuchte nacheinander das Real-Progymnasium zu Ülzen, das Gymnasium zu Helmstädt sowie das Lyzeum I zu Hannover und verließ das letztere Ostern 1886 mit dem Einjährig-Freiwilligen-Zeugnis, um mich dem pharmazeutischen Beruf zu widmen.

Nach einer 3jährigen Lehrzeit bestand ich im März 1889 in Lüneburg das Apothekergehilfen-Examen mit dem Prädikat „Sehr gut" und konditionierte weitere 3 Jahre als Apothekergehilfe in Nord- und Süddeutschland sowie in der Schweiz.

Im Frühjahr 1892 bezog ich die Universität Marburg und bestand dort nach 3semestrigem Studium das Apotheker-Staatsexamen mit dem Prädikat „Sehr gut".

Nach einem weiteren Studiensemester in Marburg erhielt ich im März 1894 eine Assistentenstelle am pharmakologischen Institut der Universität Leipzig. Ich widmete mich hier nebenbei noch naturwissenschaftlichen Studien und wurde auf Grund einer Dissertation: „Über die mineralischen Bestandteile des Muskelfleisches" im Januar 1896 an der Universität Leipzig mit dem Prädikat „Summa cum laude" zum Doctor phil. promoviert. Hierauf genügte ich meiner Militärpflicht in Hannover als Militärapotheker und studierte zwei Semester lang Elektrochemie und Elektrotechnik an der Technischen Hochschule zu Hannover.

Vom April 1897 an beschäftigte ich mich als Leiter eines chemischen Laboratoriums in Leipzig mit der Bearbeitung wissenschaftlicher, pharmazeutischer, botanischer und chemischer Fragen

und veröffentlichte die Resultate meiner Arbeiten in den verschiedensten pharmazeutischen, chemischen und botanischen Fachblättern.

Im Jahre 1904 bereitete ich mich nebenbei auf das Gymnasial-Abiturienten-Examen vor und bestand dasselbe nach 7 monatiger Vorbereitung im Sommer desselben Jahres am König-Albert-Gymnasium zu Leipzig mit dem Prädikat „Gut".

Seit dem Wintersemester 1905/06 widmete ich mich dem medizinischen Studium an der Universität Leipzig und bestand dortselbst im Sommersemester 1907 das ärztliche Vorexamen mit dem Prädikat „Gut". Nach einem weiteren Studiensemester in Leipzig bezog ich im Sommersemester 1908 die Universität Berlin und bestand hierselbst im Sommer 1910 das medizinische Staatsexamen mit dem Prädikat „Gut".

Während des nun folgenden praktischen Jahres arbeitete ich als Medizinalpraktikant am pharmakologischen Institut der Universität Berlin, am Zentral-Diakonissenhause zu Berlin und an der chirurgischen Poliklinik des königlichen Klinikums zu Berlin. Darauf erhielt ich am 23. Juli 1911 die Approbation als Arzt.

Die vorliegende Dissertation wurde angefertigt im pharmakologischen Institut der Universität Berlin in der Zeit vom Sommersemester 1909 bis zum Wintersemester 1910/11.